

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

509

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges-Lucien de STANKIEWICZ

Né le 18 avril 1905, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
LEVURE DE BIÈRE
DANS
L'ALIMENTATION HUMAINE

Président : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges-Lucien de STANKIEWICZ

Né le 18 avril 1905, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

LEVURE DE BIÈRE

DANS

L'ALIMENTATION HUMAINE

Président : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N..
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
N.	Clinique médicale.	SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER ...	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrège		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

*Le meilleur artisan de mon travail ;
en témoignage de l'immense affection
que je lui porte.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR LOUIS DE STANKIEWICZ

*Qui sut montrer par son exemple la
valeur d'une vie de travail et de cons-
cience professionnelle.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152024_0081

A M. LE PROFESSEUR LÉON BINET

*En remerciement du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant de pré-
sider cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LEVURE DE BIÈRE DANS L'ALIMENTATION HUMAINE

INTRODUCTION

*« Les protéines sont les magiciennes
de la vie. »*

RÜBNER.

Les protéines sont en quelque sorte l'élément noble de notre alimentation. Si, comme les hydrates de carbone et les graisses, elles peuvent participer à la couverture de nos besoins énergétiques, ce n'est là pour elles qu'un rôle accessoire. Elles ont avant tout pour fonction d'apporter à l'organisme les éléments d'élaboration des tissus jeunes chez l'enfant, de reconstruction des albumines usées chez l'adulte.*

Un autre point les distingue nettement des deux autres catégories d'aliments fondamentaux : tandis que toutes les variétés d'hydrates de carbone — à l'exception de la cellulose — et des graisses organiques — à l'exception de la tristéarine — peuvent satisfaire nos besoins de glucides et de lipides, il est loin d'en être de même pour les protides, l'organisme étant incapable de réaliser la synthèse de certains des amino-acides qui les constituent.

Le caractère irremplaçable, spécifique de ces acides

aminés a pu les faire comparer aux vitamines. C'est ainsi que le Professeur Soula a pu proposer de les classer dans cette catégorie de substances puisqu'ils « apportent à l'organisme un corps élémentaire indispensable sous une forme non substituable ».

L'alimentation doit donc fournir à l'homme, préformés, ces amino-acides indispensables non seulement à son entretien mais aussi à sa croissance.

Parmi les protéines — relativement peu nombreuses — qui contiennent en quantité suffisante l'ensemble des acides aminés indispensables, il en est qui nous ont paru particulièrement dignes d'intérêt, ce sont celles, complètement inemployées jusqu'ici dans leur intégrité nutritive, de la levure de bière.

CHAPITRE PREMIER

LE PROBLÈME ALIMENTAIRE

Comme tous les êtres vivants, l'homme ne peut subsister que par une série d'échanges continuels avec le milieu dans lequel il vit. C'est dans les aliments qui lui viennent du dehors qu'il trouve les matériaux nécessaires à son existence.

« L'entretien de la vie ne consomme aucune énergie « qui soit propre à la vie », dit BERTHELOT « Cette énergie est empruntée tout entière au monde extérieur et « doit se retrouver tout entière dans l'énergie dépensée « au dehors par l'être vivant » (1).

Cette notion, qui paraît aujourd'hui d'une évidence absolue ne date cependant que de quelque 150 ans et il faut remonter aux travaux auxquels LAVOISIER attache son nom pour commencer à voir clair dans le problème de l'alimentation.

En 1777, ce créateur de la Chimie et des Sciences Biologiques établit que l'acide carbonique est formé de carbone et d'oxygène et il explique le phénomène de la combustion. A la même époque FOURCROY démontre la présence d'azote dans les tissus vivants, et en 1783 CAVENDISH établit que l'eau se compose d'hydrogène et d'oxygène.

1. Ceci s'entendant d'un individu adulte en état d'équilibre.

Puis LAVOISIER, en une série de remarquables recherches, jette les premiers fondements des sciences de la nutrition en prouvant :

a) Que toute substance vivante se compose de quatre corps simples : carbone, oxygène, hydrogène et azote.

b) Que la combustion du carbone et de l'hydrogène s'accomplit avec formation d'acide carbonique et d'eau.

c) Que la respiration est une combustion, grâce à l'oxygène de l'air, de carbone et d'hydrogène issus du sang.

d) Que la température constante des animaux homéothermes est entretenue par la respiration, qui étant une combustion, doit être la source essentielle de la chaleur animale.

Dans une page qu'il écrit en 1792 et qui ne sera retrouvée et publiée par J. B. Dumas qu'en 1860 il note :

« Les végétaux puisent dans l'air qui les environne, dans l'eau et en général dans le règne minéral, les matériaux nécessaires à leur organisation.

« Les animaux se nourrissent, ou de végétaux, ou d'autres animaux qui ont été eux-mêmes nourris de végétaux, en sorte que les matières qui les forment sont toujours, en dernier résultat, tirées de l'air et du règne minéral.

« Enfin, la fermentation, la putréfaction et la combustion rendent perpétuellement à l'air de l'atmosphère et au règne minéral les principes que les animaux et les végétaux en ont empruntés.

« Par quels procédés la nature opère-t-elle cette

merveilleuse circulation entre les deux règnes ? Comment parvient-elle à former des substances combustibles, fermentescibles et putrescibles avec des combinaisons qui n'avaient aucune de ces propriétés ?

« Ce sont des mystères impénétrables. On entrevoit cependant que, puisque la combustion et la putréfaction sont les moyens que la nature emploie pour rendre au règne minéral les matériaux qu'elle en a tirés pour former des végétaux et des animaux, la végétation et l'animalisation doivent être des opérations inverses de la combustion et de la putréfaction. »

Et plus bas : « ... Enfin, comme les animaux, dans l'état de santé, et lorsqu'ils ont pris leur croissance, reviennent, chaque jour, à de légères différences près, au même poids qu'ils avaient la veille, il en résulte que la recette est égale à la dépense et qu'on peut rendre par conséquent exactement compte de l'emploi des aliments que les animaux consomment chaque jour. »

Ayant ainsi mis en valeur ce qu'il y a, en quelque sorte, de mathématique dans les échanges vitaux, LAVOISIER ouvre aux chercheurs une voie nouvelle, en même temps qu'il leur donne, avec le calorimètre qu'il invente, le thermomètre et la balance qu'il introduit pour la première fois, dans les phénomènes de la vie, les éléments d'une riche moisson de découvertes.

Ces remarquables travaux, l'énoncé par Nicolas SADI-CARNOT en 1824 du second principe de thermodynamique, la découverte, en 1842, par Jules-Robert DE MAYER, modeste médecin de Heilbronn, du principe de la conservation de l'énergie (1) vont permettre à Marcelin BERTHELOT

1. Principe d'ailleurs en puissance dans les travaux de LAVOISIER.

de jeter les bases de nos conceptions actuelles sur la thermochimie animale.

Dès 1865, dans un mémoire fondamental présenté à la Société de Biologie, il montre qu'à côté des réactions d'oxydation, se produisent dans l'organisme des réactions d'hydratation, de dédoublement, de réduction, de synthèse qui toutes, concourent, les unes positivement parce qu'elles fournissent de la chaleur, les autres négativement parce qu'elles en absorbent, à la formation de la chaleur animale. Dans ce même mémoire il établit que malgré le nombre énorme et la variété de ces réactions dont beaucoup nous échappent encore, il reste possible de déterminer la quantité totale de chaleur qu'elles mettent à la disposition de l'organisme. Il suffit, en effet, de connaître l'état initial et l'état final des matériaux sur lesquels ont porté la série des transformations chimiques de la vie, la nature et le nombre de ces transformations intermédiaires pouvant varier à l'infini.

La suite de ses recherches le conduit à énoncer en 1879 ses deux célèbres théorèmes de thermochimie animale qui sont les bases de la théorie moderne de la chaleur animale.

1^o La chaleur développée par un être vivant qui ne reçoit le concours d'aucune énergie étrangère à celle de ses aliments et qui n'effectue aucun travail extérieur pendant la durée d'une période à la fin de laquelle l'être se retrouve identique à ce qu'il était au commencement est égale à la différence entre la chaleur de formation de ses aliments (l'oxygène et l'eau étant compris sous cette dénomination) et celle de ses excréments (eau et acide carbonique compris);

2° La quantité de chaleur développée par un être vivant qui effectue des travaux extérieurs, toujours sans le concours d'une énergie étrangère à ses aliments et sans éprouver de changements appréciables dans sa constitution chimique, peut être calculée par la différence qui existe entre la chaleur de formation de ses aliments et celle de ses excréments, diminuée d'une quantité équivalente à celle du travail accompli.

C'est ce qu'on peut schématiquement exprimer par ces deux équations :

1° Cas de l'organisme n'effectuant aucun travail extérieur :

Chaleur de combustion des aliments — chaleur de combustion des excréments = chaleur rayonnée par l'organisme;

2° Cas de l'organisme effectuant un travail extérieur :

Chaleur de combustion des aliments — (chaleur de combustion des excréments + chaleur correspondant au travail accompli) = chaleur rayonnée par l'organisme.

Le bilan des échanges s'inscrit : aux recettes par un apport de matière et d'énergie représentées par les aliments et l'énergie chimique dont ils sont porteurs, et aux dépenses par une sortie de matière et d'énergie, représentées par les déchets qu'éliminent les émonctoires et le travail mécanique fourni par l'organisme. Selon la constitution de la ration alimentaire et les conditions dans lesquelles vit l'organisme considéré, cette opération se solde par des pertes ou par des bénéfices, ou bien

elle aboutit à un état où les recettes équilibrent les dépenses.

Le contrôle expérimental de ces données n'a été effectué que beaucoup plus près de nous par RUBNER en Allemagne, sur le chien, par ATWATER et ses collaborateurs en Amérique, sur l'homme. ATWATER et ses élèves procédèrent en deux étapes, considérant d'abord l'homme au repos, puis l'homme au travail. Dans les deux cas les sujets en expérience vivaient dans une chambre calorimétrique spécialement conçue et qui permettait de recueillir toute la chaleur rayonnée par l'organisme.

Pour la seconde série d'expériences, les sujets observés se livraient à un travail consistant à mettre en marche un vélocipède actionnant une petite machine dynamo-électrique placée dans la même enceinte. L'énergie électrique ainsi engendrée était transformée en chaleur par des résistances appropriées et cette chaleur était mesurée comme la chaleur directement produite par le sujet.

Voici quelques résultats que nous citons d'après LAMBLING [1].

1^o SUJETS AU REPOS :

Durée de l'expérimentation	Différence entre la chaleur de combustion des aliments et celle des excréments pour 24 heures	Chaleur recueillie effectivement par le calorimètre en 24 heures
1 jour	2.304 cal.	2.279 cal.
9 jours	2.118 —	2.136 —
33 jours	2.288 —	2.278 —

2° SUJETS AU TRAVAIL :

Moyenne des résultats d'une série de six expériences
d'une durée totale de 20 jours :

Chaleur calculée d'après la ration détruite par l'organisme en 24 heures.....	3.669 cal.
Chaleur effectivement recueillie par le calorimètre en 24 heures	3.656 —

On peut considérer la concordance comme absolue,
l'écart n'étant dans les deux cas que de 0,4 %.

Il a dès lors paru intéressant de déterminer quelle
était la dépense et partant les besoins caloriques d'un
individu, en fonction du travail qu'il effectue. De nom-
breux auteurs ont tenté cette détermination et leurs
résultats sont très généralement concordants. Nous
donnerons ici le tableau dressé par MAGNUS-LÉVY pour
un sujet moyen de 70 kgr. [2].

	Calories nettes	Calories par kgr.
Dépense de fond :		
Jeûne et repos complet	1.625	23,2
Avec alimentation et repos complet	1.800	25,7
Avec alimentation et repos au lit	2.000	28,6
Avec alimentation et repos à la chambre.	2.230	31,9
Avec alimentation et travail léger (ou- vrier d'art)	2.600	37,1
Avec alimentation et travail moyen	3.100	44,3
Avec alimentation et travail considérable.	3.500	50,0
	et davantage	

Ces chiffres ont été nettement confirmés par les tra-
vaux de BECKER et HAMALAINEN, en Finlande, de G. LUSK
en Amérique. Ce dernier a établi la valeur énergétique
de la ration dans diverses professions avec 8 heures de
travail. Il trouve notamment :

Tailleur	2.500	35,7
Relieur	2.700	38,5
Cordonnier	2.800	40,0
Ouvrier en métaux	3.200	45,7
Peintre en bâtiment	3.300	47,1
Menuisier	3.300	47,1
Paysan	3.500	50,0
Maçon	4.500	64,3
Scieur de long	5.000	71,4

Connaissant les besoins énergétiques de l'organisme, la question se pose alors de savoir quelles sont les proportions dans lesquelles doivent lui être fournis pour sa ration les trois aliments fondamentaux : albumines, hydrates de carbone et graisses.

Il fallait d'abord savoir quel apport énergétique on peut attendre d'un gramme de chacune de ces substances : on se heurtait ici à une difficulté assez sérieuse du fait que le régime alimentaire de l'homme comporte de très nombreuses variétés de protéines, d'hydrates de carbone et de graisses dont les chaleurs de combustion diffèrent assez sensiblement les unes des autres, celles des hydrates de carbone, par exemple, oscillant entre 3,7 et 4,2. RUBNER (1885) s'est donc efforcé d'attribuer une valeur moyenne, d'une exactitude suffisante pour la pratique courante, aux chaleurs de combustion des diverses variétés d'hydrates de carbone, de graisses et d'albumines que comporte le régime alimentaire mixte de l'homme [3].

Pour les glucides, considérant que l'amidon représentée de beaucoup la fraction la plus importante de nos hydrocarbonés alimentaires, c'est sa chaleur de combustion qu'il adopta, soit 4 cal. 1.

Pour les graisses, il prit la moyenne des chaleurs de

combustion de l'huile d'olive, des graisses animales et du beurre, moyenne qu'il trouve égale à 9 cal. 3.

Les protéiques soulevaient un problème beaucoup plus sérieux car si la combustion des hydrocarbonés et des graisses dans le calorimètre aboutit aux mêmes déchets — acide carbonique et eau — que dans l'organisme, il n'en est pas de même pour les albuminoïdes. Tandis que dans le calorimètre leur dégradation est poussée jusqu'aux corps simples, comme l'azote, ou à des composés de constitution simple comme l'eau, l'acide carbonique, l'acide sulfurique, leur métabolisme organique n'aboutit, à côté de l'eau et de l'acide carbonique, qu'à des déchets azotés — urée, ammoniacque, créatinine, — et à des corps azotés et sulfurés complexes, tous encore combustibles et dont l'énergie calorique n'a pas été dégagée par l'organisme.

Ne tenant compte, pour plus de commodité et aussi parce que cela paraît constituer une approximation suffisante, que du plus important des produits de désintégration des protéiques, — l'urée — RUBNER retrancha de la chaleur de combustion calorimétrique des protéines celle de l'urée correspondant au poids d'azote qu'elles contenaient.

Choisissant parmi les albumines végétales celles de la farine de froment et de seigle, et pour les animales la viande sèche, dégraissée, il établit comme moyenne 4 cal. 12.

A cette période de ses travaux, ce que voit surtout RUBNER dans les aliments, c'est essentiellement la quantité de chaleur qu'ils apportent à l'organisme. Pour lui, — à ce moment, répétons-le, car son opinion se modifiera par la suite, du fait de recherches nou-

velles, — le problème alimentaire est très simple : la valeur énergétique d'un aliment se mesure à son rendement calorique brut. On pourra donc remplacer dans une ration une certaine quantité d'un aliment par une quantité d'un autre aliment dont la combustion dégage la même quantité de chaleur. C'est ainsi que 100 gr. d'amidon et 44 grammes de graisse fournissant la même quantité de chaleur, pourront être substitués les uns aux autres dans la ration. C'est le principe de l'*isodynamie des aliments*, ces deux poids d'hydrates de carbone et de graisses étant dits « quantités isodynammes d'aliments ».

Prenant comme base de comparaison 100 grammes de graisse, fournissant 930 calories, RUBNER en établit les équivalents isodynammes pour les protéiques et les hydrocarbonés soit : 227 de protéines, 227 d'amidon et 251 de glucose.

La transposition dans la pratique de ces données se heurte à des difficultés considérables : on constate que s'il est possible de supprimer complètement de l'alimentation soit les hydrates de carbone, soit les graisses, qu'on peut en totalité substituer les uns aux autres, il est impossible de supprimer à la fois graisses et hydrocarbonés : il faudrait en effet, pour fournir à un adulte de 70 kilogs, les 2.500 calories nécessaires à sa ration, 609 grammes d'albumine correspondant à 3 kilogrammes de chair musculaire.

Par ailleurs, malgré les expériences de PFLUGER [4] qui avait réussi à élever un chien en le nourrissant exclusivement avec de la viande, et en avait conclu que les protéines sont capables de subvenir à elles seules à tous les besoins de la vie, et malgré que les travaux de VOIT [5] aient montré que l'organisme était capable

d'emmagasiner le surplus d'énergie fournie par un régime uniformément azoté, sous forme de graisses et d'hydrates de carbones, il a été prouvé que l'homme ne peut vivre uniquement de protéines : l'augmentation progressive de la proportion d'albumine de la ration montre qu'au début l'organisme détruit ces quantités croissantes et fait parallèlement l'économie d'une certaine quantité d'hydrates de carbone et de graisses, qui n'interviennent plus que comme un complément à la ration. Cependant ce complément n'arrive jamais à s'annuler, car la plus forte quantité d'albumine que le tube digestif de l'homme parvienne à maîtriser en 24 heures ne dépasse guère 200 à 250 gr., n'apportant ainsi que 800 à 1.000 calories sur les 2 500 nécessaires au nyctémère.

D'autre part, si dans la ration d'un chien on supprime l'élément protéique la mort survient un peu plus tard qu'avec le jeûne complet, mais elle se produit toujours à bref délai même si les apports de graisse et d'hydrates de carbone ont suffi, et au-delà, à couvrir le besoin total de calories. C'est une mort par jeûne protéique, car pendant toute cette survie l'animal perd constamment de l'azote par les urines, et la mort survient quand les tissus ont sacrifié de 20 à 35 % de leurs protéiques.

L'explication en est des plus simples si l'on considère parallèlement la composition chimique de l'organisme et celle des diverses catégories d'aliments :

	Protéiques	Graisses	H de C
Carbone	52	76,5	40
Hydrogène	7	11,9	6,6
Oxygène	23	11,6	53,3
Azote	16	—	—
Soufre	2	—	—

Ce tableau permet de constater que la combustion des hydrates de carbone et des graisses ne peut donner que de l'eau et de l'acide carbonique. Seules donc parmi nos aliments les protéiques, contenant de l'azote et du soufre (et pour certaines du phosphore) — et parce qu'elles les contiennent, comme nous le verrons plus loin, sous la forme particulière d'amino-acides — peuvent subvenir à la reconstitution de nos propres albumines usées par le jeu même de la vie.

Il devient donc indispensable de distinguer, à côté de l'apport énergétique que mesure la chaleur de combustion des aliments, un apport de matière, conditionné par leur composition même.

Un fait particulier est d'ailleurs mis en évidence par RUBNER lui-même qui va lui donner le nom d'*action dynamique spécifique des aliments*. Si nous considérons le tableau donné page 17 des besoins énergétiques d'un individu, de 70 kilog, tel que l'a établi MAGNUS-LÉVY, nous voyons que cet individu qui prélevait sur ses tissus 1.625 cal. lorsqu'il était à l'état de jeûne et au repos complet, en dépense 1.800 lorsqu'on lui fournit ces 1625 calories par l'alimentation mixte.

C'est-à-dire que bien que nourri selon les besoins de sa dépense de fond, il prélève sur ses tissus 175 calories supplémentaires.

Ce phénomène d'allure paradoxale intrigua les chercheurs qui furent aussitôt tentés de l'expliquer par le travail qu'impose à l'organisme la digestion et l'absorption des aliments. De nombreuses expériences montrèrent l'erreur de cette hypothèse : l'ingestion d'os par le chien (RUBNER) d'un purgatif salin pour l'homme (BENEDICT et EMMES) restent sans effet sur la dépense

énergétique. Ni l'absorption digestive, ni le travail d'élimination du rein ne peuvent davantage rendre compte de ces faits, car l'administration à un diabétique de 50 gr. de glucose, absorbés et immédiatement éliminés par le malade n'augmente pas non plus la dépense. Par contre l'introduction directe dans le sang du lapin de produits de désintégration complète de substances protéiques, qui ne nécessite aucun travail de la part de l'organisme récepteur, s'accompagne immédiatement d'une hausse des combustions respiratoires.

C'est donc à une action particulière de l'aliment au delà des barrières digestives et en deçà des frontières des émonctoires que ce surcroît de dépense doit être attribué, et c'est à cette augmentation de dépense que RUBNER donne le nom d'action dynamique spécifique des aliments.

Il était intéressant de déterminer quelle était la part de chacun des aliments fondamentaux dans cette action.

Ayant établi la dépense de fond d'un chien vivant en chambre calorimétrique et soumis au jeûne complet, RUBNER lui donne ensuite une quantité de viande couvrant cette dépense de fond. Il constate que le surplus de calories dégagées atteint 30,09 %. WILLIAM, RICHE et LUSK dans des expériences analogues arrivent au chiffre de 30 %. Sur l'homme, RUBNER dans une expérience superposable voit augmenter la dépense énergétique de 25,7 %.

Il détermine de la même façon l'action dynamique spécifique des graisses et des hydrates de carbone qu'il évalue respectivement à 14,4 et 5 %.

A cette époque en France, CHAUVEAU publie le résultat d'importantes recherches sur les sources de l'énergie du travail musculaire qui vont être la base de sa *théorie de l'isoglycosie*. Jusqu'à 1860 les physiologistes, sous l'influence de LIEBIG admettaient que le travail musculaire s'effectue aux dépens des protéines mêmes du muscle. Mais PETTENKOFER et VOIT montrent sur le chien (1860) et sur l'homme (1866) que le travail musculaire est sans influence sur la quantité d'azote excrétée. En 1865, FICK et WISLICENUS [6], dosant l'urée qu'ils excrètent avant, pendant et après l'ascension du Faulhorn (1956 m.) établissent que les déchets azotés de l'urine ne sont pas augmentés par le travail musculaire.

Ce ne sont donc pas les protéiques qui, dans les conditions normales, fournissent au muscle son énergie.

CHAUVEAU montre que le masséter du cheval, mis au repos par section du nerf moteur, contient plus de glycogène que le muscle symétrique qui a travaillé. Dosant le glucose du sang artériel et du sang veineux du masséter, au travail et au repos, il établit que la quantité de glucose qui disparaît du sang pendant son passage à travers le muscle est trois ou quatre fois plus grande pendant le travail que pendant le repos de ce muscle.

KULZ étudie un chien bien nourri et chez lequel on peut admettre l'existence d'une réserve de glycogène de 40 gr. environ par kgr. Il lui fait traîner pendant 9 heures une lourde voiture, le sacrifie ensuite et ne trouve plus dans tout son organisme que 1 gr. 15 de glycogène par kilogramme.

Ces constatations montrent à CHAUVEAU que les hydrates de carbone sont la source essentielle de l'énergie mus-

culaire et l'amènent à penser que pour pouvoir être utilisées par l'organisme, les protéines et les graisses doivent, tout d'abord, être transformées en glycose. Cette transformation ne peut s'accomplir sans une certaine perte d'énergie. Les quantités des divers aliments qui peuvent être substituées les unes aux autres seraient donc non les quantités isodynamos, mais les quantités isoglycosiques, c'est-à-dire celles qui fournissent des poids égaux de glycose. Pour établir ces chiffres, CHAUVÉAU part d'équations purement hypothétiques et arrive aux résultats suivants :

	Poids isodynamos	Poids isoglycosiques
Graisses	100	100
Glycose	248	161
Protéiques	227	201

Ces considérations semblaient rendre compte de l'action dynamique spécifique des aliments et RUBNER lui-même qui, le premier, avait décrit cette action, se rangeait à cette opinion que l'albumine n'était utilisable qu'après transformation en sucre. Le déficit calorique était très faible (5 %) pour les hydrates de carbone immédiatement utilisables, un peu plus élevé pour les graisses (14 %), la série des transformations étant encore simple, mais atteignait 30 % avec les protéiques, pour lesquelles les modifications moléculaires s'effectuent en des réactions fortement endothermiques.

Cette théorie de l'isoglycosie ne saurait cependant être comprise d'une façon trop absolue et de nombreux chercheurs se sont attachés par la suite à démontrer ce qu'en certaines de ses parties elle pouvait contenir

d'inexact. Le principal grief qu'on puisse lui adresser est que s'il est démontré que les albumines et les graisses peuvent se transformer en sucre dans l'organisme, rien ne prouve que cette transformation s'accomplisse selon les réactions hypothétiques qu'indiquait CHAUVEAU, ni que ce soit leur seule forme d'utilisation par nos tissus.

C'est en tous cas une belle explication de l'action dynamique spécifique des aliments qu'il faut admettre en l'absence d'une meilleure.

Nous ne saurions mieux faire, pour résumer en quelques lignes l'ensemble des innombrables travaux qu'a suscités cette question de l'isoglycosie et de l'aliment énergétique du muscle, que de reproduire ces conclusions d'ARTHUS [7].

« Les trois groupes de substances organiques peuvent être utilisés pour la contraction musculaire ;
« mais ils ne sont pas utilisés indistinctement. Quand
« l'animal est gorgé d'hydrocarbones (état normal), le
« travail s'accomplit essentiellement à leurs dépens ;
« quand la réserve d'hydrocarbones commence à être
« entamée, le travail s'accomplit aux dépens des hydro-
« carbones et des graisses ; quand, enfin, les réserves
« ternaires sont franchement entamées, le travail s'ac-
« complit aux dépens des trois groupes de substances
« (mais, même dans ce cas, essentiellement aux dépens
« des substances ternaires) ».

Cette conclusion à laquelle parviennent les chercheurs dans le domaine de la source de l'énergie musculaire, c'est elle aussi que reflètent les solutions qu'on propose aujourd'hui au problème alimentaire dans son ensemble. Non seulement les trois catégories fondamentales

d'aliments sont utilisables, mais toutes trois indispensables.

Des travaux récents ont montré qu'à côté du besoin minimum d'albumine — nous avons vu, en effet, que l'organisme humain ne peut vivre sans un apport protéique nécessaire à la reconstitution de ses tissus, et nous allons revenir en détail sur cette question — existent des besoins d'hydrates de carbone, de graisses, de sels minéraux et enfin de ces facteurs primitivement englobés dans « l'indéterminé alimentaire », qu'on nomme maintenant vitamines.

Pour les sucres, LANDERGREEN [8] admettait déjà qu'il existât un minimum. KAYSER montrait que si dans un régime assurant l'équilibre azoté, les hydrocarbonés sont remplacés par des graisses, l'équilibre cesse et le bilan devient positif. BIERRY et PORTIER [9] étudiant des rats nourris avec un régime comprenant des graisses de l'albumine, de l'eau et des sels, arrivent à la même conclusion. BIERRY et DESGREZ [10] concluent de leurs travaux qu'au-dessous d'une certaine limite, les hydrates de carbone ne peuvent être suppléés par aucune espèce d'aliments. E. AUBEL [11] confirme à son tour cette nécessité d'un minimum d'hydrates de carbone.

Pour les graisses, la question est beaucoup plus controversée. MAIGNON [12] admet l'existence d'un minimum et BIERRY [13] confirme cette opinion qu'il étaye sur les faits suivants : troubles du métabolisme au cours du jeûne gras, influence favorable de la graisse dans les régimes naturels, augmentation de la survie quand à un régime sans graisses, on ajoute des graisses sans vitamines. TORUP, HINDHEDE, maintenant des rats en bonne santé sans leur fournir de graisses, semblent

contredire ces faits. Cependant d'une nouvelle série de travaux, DESGREZ et BIERRY concluent que « si avec une « nourriture dépourvue de graisses, renfermant seulement des hydrates de carbone et des albumines, mais « riche en vitamines, la croissance du jeune animal et « l'équilibre peuvent être assurés, dans l'avitaminose, « par contre, l'équilibre azoté ne peut être maintenu « que si les constituants de la ration sont tous présents « et figurent dans le régime en certaine proportion ». E. AUBEL [14], enfin, ne pense pas qu'il soit nécessaire d'admettre l'existence de ce minimum.

Le besoin de sels minéraux, assez difficile à déterminer en pratique, est assurément indéniable. Nos tissus contiennent des chlorures, des sulfates, des phosphates, des carbonates, de potasse, de soude, de chaux, de magnésie, de fer et de nombreux autres éléments minéraux qui s'éliminent continuellement par les urines et les fécès. Ce qui montre que toutes ces substances ne sont pas indifférentes et qu'elles ne traversent pas notre organisme comme de simples corps étrangers, c'est que leur élimination se poursuit pendant l'inanition.

Le besoin minimum d'albumine.

Nous avons vu, en étudiant les problèmes que posait la théorie de l'isodynamie, l'impossibilité pratique de supprimer complètement de la ration alimentaire l'élément protéique. Ce qu'il importait de déterminer, c'était la quantité nécessaire et suffisante de cet élément, autrement dit le besoin minimum d'albumine.

On sait qu'à côté de quelques corps plus complexes, mais qui ne représentent qu'une faible fraction des albu-

mines ingérées, le métabolisme des protéiques aboutit à une élimination d'eau, d'acide carbonique et d'urée, ce dernier corps étant le principal terme de leur désintégration. Ces faits sont établis par BIDDER et SCHMIDT en 1852 sur le chat et le chien [15] et confirmés par Carl von Voit en 1857 [16]. Cet auteur montre en outre la remarquable tendance de l'organisme à éliminer la presque totalité de l'azote des albumines ingérées, l'organisme mettant en équilibre ses entrées et ses sorties d'azote. C'est von Voit qui établit encore que presque tout l'azote s'élimine par l'urine, une partie non négligeable par le tractus intestinal ; et une infime proportion enfin par la voie cutanée (transpiration, déchets épidermiques) [17]. [18].

Tout cela conduit Voit à mettre en évidence la notion d'*équilibre azoté* établissant que la quantité d'azote ingérée par un individu adulte, bien portant et dont le poids est constant, est sensiblement égale à celle qu'il élimine par ses urines et ses fécès.

Son élève RUBNER qui sera son successeur, interprétera cet équilibre de la façon suivante : Dès 1898 il remarque avec HEUBNER que lorsque l'équilibre azoté est réalisé avec une ration comportant des hydrocarbonés, les protéiques ne concourent qu'à raison de 4 % seulement à la couverture des besoins énergétiques. Puis en 1908 [19] [20], il montre que si pendant la croissance le rôle plastique des protéiques est manifeste, il n'en est plus de même lorsque l'individu est adulte. A ce moment le besoin minimum d'albumine témoigne de la nécessité où est l'organisme de restaurer ses albumines usées par le fonctionnement vital. Le surplus d'albumine ingéré n'est utilisé qu'à des fins énergétiques.

Les travaux de VOIT, permettant d'établir dans les diverses conditions de la vie des *bilans d'azote* préparent le terrain à la recherche principale, la détermination du besoin minimum d'azote.

Poursuivant ses travaux, von VOIT en 1881 [21] fixe à 118 grammes par jour, pour un travailleur moyen consommant en même temps 500 grammes d'hydrates de carbone et 56 grammes de graisse, le besoin minimum d'azote, c'est-à-dire la plus petite quantité d'albumines alimentaires permettant l'équilibre azoté et le maintien en bonne santé, ce minimum étant toujours supérieur au poids d'albumine correspondant à la plus petite quantité d'azote urinaire éliminé après ingestion d'une ration couvrant les besoins caloriques, mais comportant le jeûne protéique.

De nombreux savants recherchent à leur tour la valeur de ce minimum que VOIT fixait à 1 gr. 68 par kgr. et par jour. Certains trouvent des chiffres supérieurs : LITCHENFELT [22], ATWATER (1,78), RUBNER (1,81), mais la plupart estiment que ce chiffre de 118 gr. est beaucoup trop élevé.

C'est ainsi que LAPICQUE en 1894 [23] donne le chiffre de 1 gr. par kgr. et par jour, que SIVEN [24], [25] parvient même au chiffre de 0 gr. 45. Mais les recherches les plus remarquables sont conduites par CHITTENDEN en Amérique et par HINDHEDE au Danemark. CHITTENDEN [26], [27] suivit trois groupes de sujets pendant des laps de temps considérables, et notamment pendant six, neuf mois et davantage. Menant une vie très active, tous ces sujets se sont maintenus en excellent état d'entretien avec des quantités d'albumine variant de 0,75 à 0,80 par kgr. et par jour.

HINDHEDE [28 à 31], opérant de même sur de très longs mois obtient un minimum de 0,30 à 0,35 selon le travail fourni par les individus en expérience.

Mais comment expliquer des différences aussi considérables entre les résultats obtenus par les chercheurs employant tous des méthodes rigoureuses ?

Le fait que GRAHAM LUSK [32] ait montré que l'équilibre azoté obtenu en présence d'hydrates de carbone est détruit par leur suppression de la ration incite à penser que les proportions des graisses et des hydrates de carbone de la ration influent sur l'utilisation des protéiques. Les différences observées sont cependant trop considérables pour ne relever que de cette influence.

Les chiffres que donnent les auteurs pour exprimer le minimum d'albumine sont obtenus par le dosage de l'azote total des protéines ingérées, considérées comme renfermant 16 % d'azote. C'est donc une estimation quantitative qui ne tient aucun compte de la nature des protéines employées.

C'est ce que voyait déjà RUBNER en 1897, qui écrivait :
« La recherche d'un minimum d'albumine ne sera
« jamais couronnée de succès car il n'y a pas un, mais
« plusieurs minima, avec lesquels toute théorie de la
« nutrition devra compter. On ne peut fixer un mini-
« mum d'albumine qu'à condition de déterminer exac-
« tement avec quels aliments il doit être atteint » [33].
RUBNER avait vu qu'avec un régime uniquement composé de pommes de terre le minimum d'albumine n'était que de 0,57 par jour, tandis qu'il était beaucoup plus élevé avec les protéiques du blé. On savait depuis 1802 et 1814 par les rapports des commissions

françaises chargées d'étudier la valeur nutritive de la gélatine, que ce corps était incapable d'assurer à lui seul l'entretien du chien. Von VOIT et BISHOFF [34] montrent que même employée à très haute dose elle ne pouvait couvrir les besoins d'albumine de l'organisme adulte, mais qu'elle devenait suffisante lorsqu'on y adjoignait une faible quantité de viande.

Expérimentant sur lui-même C. THOMAS [35], [36], recherche combien de grammes d'azote, 100 gr. de divers aliments peuvent épargner à son organisme et trouve dans leur valeur d'utilisation des différences considérables :

Viande de bœuf	104
Lait	100
Poisson	95
Riz	88
Pomme de terre	79
Petit pois	56
Farine de maïs	30

HART et Mc COLLUM [37] parviennent, sur le porc en voie de croissance, à des résultats comparables et classent le maïs, le blé, le gluten, l'avoine, bien au-dessous de la caséine et du lait écrémé.

Ces expériences montraient parfaitement l'inégale utilisation nutritive des diverses substances azotées, mais elles n'étaient que de courte durée et leur prolongation, par l'uniformité du rationnement, se heurtait à de sérieuses difficultés.

Aussi doit-on considérer comme un progrès considérable l'introduction, dans les techniques expérimentales, de la méthode dite d'analyse biologique dont OSBORNE et MENDEL furent les initiateurs et que mirent au point, en même temps qu'eux Mc COLLUM, DAVIS et SIMMONDS

d'une part, MITCHELL de l'autre. Cette méthode particulièrement minutieuse consiste à soumettre pendant de longues périodes expérimentales des groupes nombreux de petits animaux de laboratoire (rats blancs) adultes ou en voie de croissance à des régimes artificiels chimiquement définis et à contrôler ainsi l'utilisation que fait l'animal de la ration qui lui est fournie.

Sans entrer dans le détail de toutes les méthodes successivement améliorées par ces différents chercheurs américains, il paraît intéressant de résumer ici, tant elle est remarquable par l'équilibre du raisonnement et la minutie du travail, celle qu'a adoptée MITCHELL pour la détermination de la valeur biologique des protéines [38]. Ce résumé pourra donner quelque idée du travail considérable qui incombe au chercheur dans ces sortes de mesures relatives aux problèmes de la nutrition.

La valeur biologique d'une protéine étant définie : la proportion de protéine absorbée retenue dans l'organisme, MITCHELL estime que le meilleur moyen de la déterminer est d'étudier le métabolisme azoté d'animaux auxquels on la fournit, sous ces réserves que le régime ne comprendra pas d'autre source d'azote que les seules protéines à étudier, et que les besoins énergétiques de l'animal seront couverts sans le secours de ces protéines.

Les rats en expérience étant placés dans des cristallisoirs recouverts d'un grillage métallique, une série de dispositions permettent d'éviter que les aliments et l'eau exempte d'azote qu'on leur fournit ne soient souillés par les excréta. Ces cristallisoirs sont

tenus à l'abri des mouches et des souris sauvages qui viendraient fausser les bilans.

Les périodes expérimentales, au début et à la fin desquelles les animaux étaient pesés, s'étendaient sur 7 jours.

Les aliments, sauf les préparations vitaminées, étaient cuits à la vapeur, broyés, desséchés à l'étuve et soumis à un dosage d'azote. Avant de les donner aux animaux ils étaient pesés, puis on leur donnait une consistance pâteuse par addition d'un peu d'eau pour éviter l'éparpillement. Chaque jour, le résidu alimentaire de la veille était enlevé, desséché à la même température et pesé. Des épreuves particulières montrèrent qu'on n'avait pas à craindre d'erreur dépassant 1 % du fait de différences de dessiccation.

Les fécès étaient recueillies chaque jour et réunies par période expérimentale dans de l'alcool à 95° contenant 10 % de thymol. Dans le fond des cristallisoirs étaient disposés deux morceaux de papier filtre destinés à absorber l'urine et chaque jour papier et cristallisoirs étaient abondamment lavés à l'eau bouillante acidifiée par H_2SO_4 . Sur ces eaux de lavage, réunies par périodes de 7 jours et placées à la glacière avec quelques cristaux de thymol, on prélevait les échantillons pour dosage d'azote.

Différents tests, dans le détail desquels nous ne pouvons entrer ici, montrèrent que cette méthode de récolte des excréta ne pouvait comporter que des erreurs de 2 à 3 % au maximum.

Les voies d'élimination de l'azote posaient un double problème :

a) *La voie intestinale d'abord.* — L'azote fécal vient

pour une part de protéines alimentaires non assimilées, pour une autre — dite azote métabolique des fécès — du tractus digestif et de ses sécrétions. Pour les distinguer, C. THOMAS [39] [40] puis plus récemment MARTIN et ROBINSON [41] déterminaient l'azote métabolique des matières en dosant l'azote fécal avec un régime équilibré au point de vue calorique mais exempt d'azote, et en supposant ensuite cette élimination métabolique constante, quelle que soit la ration alimentaire. MITCHELL constate que l'azote fécal ainsi dosé loin d'être constant varie proportionnellement au poids d'aliments que consomme le rat en expérience. Aussi détermine-t-il l'azote fécal par gr. de nourriture consommée pendant une période d'alimentation non protéique et applique-t-il ce résultat aux quantités d'aliments contenant des protéines, consommés dans les périodes expérimentales proprement dites. Lorsque les rats sont soumis pendant de longues périodes (plus de six semaines) à des rations expérimentales, MITCHELL procède à une nouvelle évaluation de l'azote fécal métabolique, qui le plus souvent s'accroît sans qu'il soit possible de déterminer pour quelle raison.

b) La voie rénale ensuite. — Par cette voie s'élimine en effet, à côté de l'azote métabolique des produits de désintégration des protéines alimentaires, l'azote catabolique venant de l'usure des tissus.

MITCHELL procède ici, après une étude critique très serrée des méthodes de THOMAS et de MARTIN et ROBINSON, à la détermination de l'azote catabolique des tissus par le dosage de l'excrétion azotée sous l'influence d'un régime exempt d'azote, comme le faisaient ces auteurs ; mais il apporte cette réserve que si des expériences

prolongées doivent être poursuivies sur le même animal, il sera nécessaire de procéder à une nouvelle détermination de cet azote catabolique, des variations actuellement inexplicables se manifestant d'une façon progressive, peut-être simplement du fait du changement d'alimentation imposé au rat. Il est intéressant de noter que l'intensité de ces processus cataboliques tissulaires varient proportionnellement au poids des animaux.

Voici un exemple des calculs auxquels se livre MITCHELL pour déterminer la valeur biologique d'une protéine : un rat (le n° 2 du tableau ci-joint) consomme une moyenne de 56 mgr. 9 d'azote par jour pendant une période de 7 jours. L'excrétion journalière d'azote fécal était de 27 mgr. 6, mais sur ce nombre 21 mgr. 7 provenaient du corps, laissant seulement 5 mgr. 9 de protéine non assimilée. Le rat absorbait donc par jour $56,9 - 5,9 = 51$ mgr. d'N. Pendant cette période l'excrétion urinaire d'azote atteignait 48 mgr. 6 par jour, dont 37,7 résultaient du catabolisme tissulaire. Par suite, $48,6 - 37,7 = 10$ mgr. 9 de l'azote alimentaire absorbé étaient détruits dans le métabolisme et $51 - 10,9 = 40$ mgr. 1 étaient retenus dans le corps. La valeur biologique de la protéine envisagée était ainsi de :

$$100 \times \left(\frac{40,1}{51} \right) = 79 \, \%.$$

Pour donner une idée de la constance des résultats obtenus par cette méthode pour une même protéine — ce qui semble plaider en faveur de l'exactitude des

hypothèses sur lesquelles elle repose — nous donnerons ici les résultats obtenus par MITCHELL pour cette même protéine avec un groupe de 4 rats.

TABEAU 1.

Rat n°	Poids moyen du rat	N % de la ration	Poids de nourriture consommée par jour	N consommé par jour	N urinaire par jour	N urinaire catabolique	N urinaire d'origine alimentaire	N fécal par jour	N métabol. des fèces	N fécal d'origine alimentaire	Valeur biolog. %
	gm.	%	gm.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	
2	262	0,654	8,7	56,9	48,6	37,7	10,9	27,6	21,7	5,9	79
1	213	0,800	7,5	60,0	40,2	28,6	11,6	23,1	18,3	4,9	79
3	155	1,043	6,0	62,6	34,5	22,2	12,3	18,1	11,3	6,8	78
4	145	1,043	6,0	62,6	32,8	22,0	10,8	20,9	10,7	10,2	79

Dans un autre travail, MITCHELL [42], utilisant cette même technique, procède à la détermination de la valeur biologique d'un certain nombre de protéines et montre que leur taux d'utilisation par l'organisme varie avec les proportions selon lesquelles elles entrent dans la ration expérimentale, étant toujours entendu que cette ration ne comporte aucune autre source d'azote. Nous résumons dans le tableau ci-dessous les résultats auxquels il parvient :

TABEAU 2.

Protéines étudiées	Valeur biologique au taux de :	
	5 %	10 %
Lait	93,4	84,7
Riz	86,1	
Levure de bière	85,5	
Orge	78,6	64,9
Noix de coco	77	58
Blé	72	59,6
Caséine	70,8	
Pommes de terre	68,5	66,7

On voit par ce tableau à quel point varie l'utilisation des albumines alimentaires par l'organisme. Nous reviendrons plus bas sur ces résultats (v. p. 46).

OSBORNE et MENDEL, dans une importante série de recherches [43, 44, 45] confirmant les vues de Mc COLLEUM et DAVIS [46], avaient montré que non seulement l'organisme n'utilise pas d'une manière uniforme les protéines de sa ration, mais que certaines d'entre elles étaient incapables d'assurer la croissance d'un jeune animal. Ils résument dans ce tableau le résultat de leurs recherches à ce sujet :

Croissance possible	Croissance impossible
Cannabine (chanvre)	Conglutine (lupin)
Caséine (lait)	Gélatine (corne)
Edestine (chênevis)	Gliadine (blé, seigle)
Globuline (cotonnier)	Hordéine (orge)
Globuline (courge)	Léguméline (soja)
Gluténine (maïs)	Légumine (fève, pois)
Gluténine (blé)	Phaséoline (haricot)
Glycinine (soja)	Vignine (fève)
Lactalbumine (lait)	Zéine (maïs)
Ovalbumine (œuf)	
Ovovitelline (œuf)	

Comment expliquer des différences aussi considérables dans l'utilisation par l'organisme des diverses protéines que lui fournit l'alimentation, si ce n'est par une différence de composition chimique ? Aussi est-ce dans cette nouvelle voie que s'engagent les chercheurs.

On connaissait depuis 1810 la cystéine (WOLLASTON), 1819, la leucine (PROUST), 1820, le glycocolle (BURCONNOT), 1827, l'acide aspartique (PLISSON), 1865, la sérine (CRAMER), 1866, l'acide glutamique (RITTENHAUSEN), 1875, l'alanine (SCHUTZENBERGER et BOURGEOIS), 1877, la tyrosine (BESANEZ), 1879, la phénylalanine (SCHULZE et BARBIERI),

et par la suite la liste s'en allongea de l'arginine (SCHULZE et STEIGV, 1886), de la valine (SCHULZE, 1893), de l'histidine (KOSSEL, 1896), de la lysine (SCHULZE, 1898), du tryptophane (HOPKINS et COLE, 1901), de la proline (FISCHER, 1901), de l'oxyproline (FISCHER, 1902), de l'isoleucine (ERLICH, 1904), de la norleucine (ABDERHALDEN et A. WEIL, 1912) et de l'acide B-hydroxyglutamique (DAKIN, 1918). Déjà en 1888, SCHUTZENBERGER avait montré que c'est par l'hydrolyse de la molécule albuminoïde que prennent naissance les acides aminés et il envisageait que c'est par un processus inverse d'anhydri-
sation que les protéines se constituent aux dépens des acides aminés.

FISCHER confirmera ses vues. Ses travaux, qui s'étalent de 1899 à 1919 et dont les principaux furent publiés en 1906 [47], mettent en évidence le principal mode de liaison des acides aminés au sein de la molécule albuminoïde. FISCHER réussit alors la synthèse de polypeptides de plus en plus complexes. (Voir aussi sur cette question le travail de A. BLANCHETIÈRE [48]).

On put par la suite déterminer dans quelles proportions les différents acides aminés entrent dans la composition des matières albuminoïdes et on connaît pour la plupart d'entre elles, jusqu'à 80 % de leur poids, les amino-acides qui les constituent. Voici un tableau (tableau 3) extrait en partie d'un travail de PLIMMER [49], qui donne la composition de quelques protéines. Celle de la gélatine est donnée d'après DAKIN [50], celles de la zymocaséine et de la cérévisine de la levure d'après P. THOMAS [51].

L'examen de ce tableau ne montre pas à *a priori* de variations considérables dans la répartition des acides

TABLEAU 3.

	Gluténine (maïs)	Zéine (maïs)	Gluténine (blé)	Gliadine (blé)	Caséine lait	Lactalbumine lait	Gélatine	Zymocaséine levure	Cérévisine levure
Glycocolle	0,3	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	25,5	—	—
Alanine	—	9,8	4,7	2,0	1,5	2,5	8,7	—	—
Valine	—	1,9	0,2	3,4	7,2	0,9	0,0	—	—
Leucine	6,2	19,6	6,0	6,6	9,4	19,4	7,1	—	—
Phénylalanine	1,8	6,6	2,0	2,4	3,2	2,4	1,4	—	—
Tyrosine	4,8	3,6	4,3	1,2	4,5	0,9	0,01	—	—
Sérine	—	1,0	0,7	0,2	0,5	—	0,4	—	—
Cystine	—	0,5	0,02	0,5	0,25	1,3	0,2	—	—
Proline	5,0	9,0	4,2	13,2	6,7	4,0	9,5	—	—
Oxyproline	—	—	—	—	0,3	—	14,1	—	—
Acide aspartique	0,7	1,7	0,9	0,6	1,4	1,0	3,4	—	—
Acide glutamique ...	12,78	26,2	23,4	43,7	15,6	10,1	5,8	—	—
Tryptophane	1,68	0,0	traces	1,0	1,5	—	0,0	1,50	2,30
Arginine	7,1	1,6	4,7	3,2	3,8	3,2	8,2	3,58	4,42
Lysine	3,0	0,0	1,9	0,2	6,0	9,2	5,9	4,09	8,10
Histidine	3,0	0,8	1,8	0,6	2,5	2,1	0,9	2,63	2,02

aminés dans les diverses protéines envisagées. On constate cependant que certaines d'entre elles sont très pauvres ou même complètement déficientes en amino-acides représentés d'une façon notable dans certaines autres.

On a pensé voir là la raison des différences de leur valeur d'utilisation nutritive et un certain nombre d'expériences dont nous allons parler ont justifié cette hypothèse.

KAUFFMANN [52], puis ABDERHALDEN [53] considérant que la gélatine ne contient ni tyrosine ni tryptophane, et très peu de cystine (0,2) y voient la raison de l'impossibilité d'assurer l'équilibre azoté en n'employant que cette protéine comme source d'azote. Ajoutant de la tyrosine, du tryptophane et de la cystine à la ration d'individus auxquels il ne donnaient pas de protéines autres que la gélatine, ils parviennent à assurer l'équilibre azoté de leurs sujets.

HOPKINS et WILLCOCK [54] remplacent la caséine, protéine assurant la croissance d'un jeune animal, par de la zéine de maïs et montrent que la croissance et l'entretien deviennent impossibles avec cette protéine qui ne contient ni glycolle, ni tryptophane, ni lysine, ni oxyproline. L'addition de tyrosine à la ration ne modifie en rien les résultats, d'où les auteurs concluent que la tyrosine n'est pas un acide aminé indispensable. Par contre l'addition de 2 % de tryptophane à la zéine, sans assurer la croissance, permet l'entretien des sujets en expérience.

OSBORNE et MENDEL [55], [56], [57], reprenant des expériences d'HENRIQUES [58] qui seront confirmées par BUCKNER, NOLLAU et KASTLE [59] montrent qu'un ani-

mal à qui on ne fournit que de la zéine comme source d'azote meurt rapidement. L'adjonction de tryptophane à la ration assure son entretien sans permettre la croissance.

Les protéiques contenant du tryptophane ont la même action et leur efficacité à cet égard est proportionnelle à leur teneur en tryptophane.

Seules la lysine ou une protéine riche en lysine (lactalbumine par exemple) permettront au jeune animal de poursuivre sa croissance.

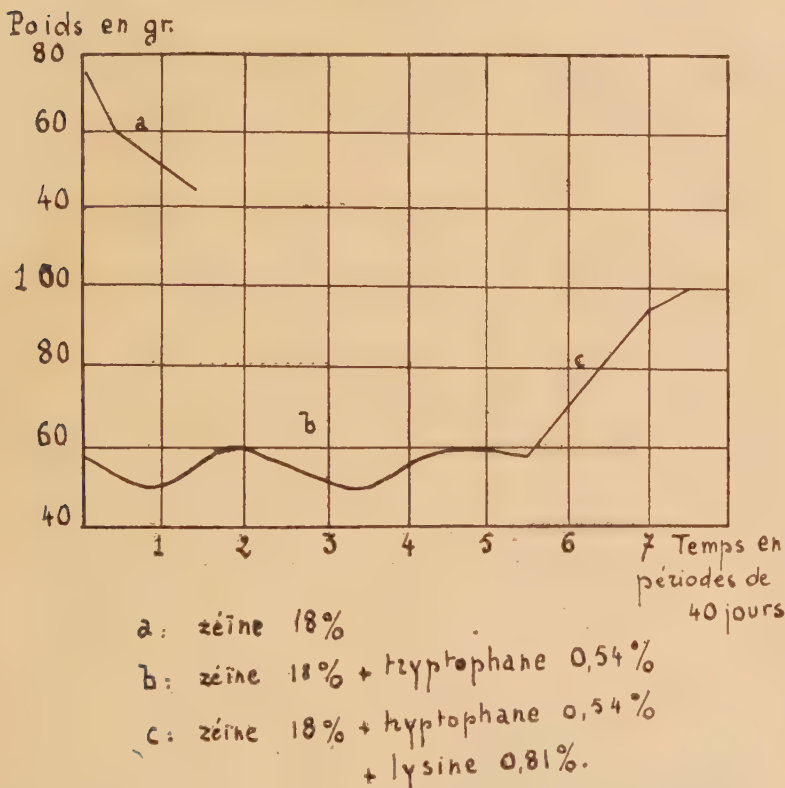
Cependant la lysine ajoutée à la zéine sans tryptophane reste complètement inefficace. C'est ce que montre le graphique 1, reproduit d'après OSBORNE et MENDEL.

OSBORNE et MENDEL [60], JOHNS et FINKS [61], puis SURE [62], [63], [64] montrent que la valeur biologique relativement faible (70,8 %) de la caséine est conditionnée par son insuffisance en cystine. La caséine, ne permettant pas, seule, la croissance, l'assure lorsqu'on l'adonne de 3 % de cystine. Il s'agit ici d'un besoin de soufre et la taurine pourrait suppléer la cystine, mais ni le soufre ni les sulfates ne satisfont ce besoin (GESLING, [65], DANIELS et RICH, [66]).

ACKROYD et HOPKINS établissent [67] que l'arginine et l'histidine sont deux amino-acides indispensables à l'entretien, mais interchangeable, comme l'admet également GESLING [65]. Ces auteurs attribuent à ces deux amino-acides un rôle important dans le métabolisme des purines. ABDERHALDEN [68] les considère, lui, comme tous deux indispensables, tandis que ROSE et COX [69] estiment seule indispensable l'histidine, l'arginine ne pouvant la suppléer.

SURE [70] [62] constate que la proline est indispensable à la croissance.

FONTÈS et THIVOLLE, enfin [71], établissent l'action anémiant des régimes carencés en tryptophane et histi-



Graphique 1. — Courbe de croissance de rats (d'après Osborne et Mendel) montrant le rôle du tryptophane dans l'entretien et de la lysine dans la croissance.

dine. Les courbes de poids, les taux d'hémoglobine, le nombre d'hématies baissent rapidement et l'animal meurt. Seule l'addition de tryptophane et d'histidine au régime permet la survie.

Ces faits étant établis, il parut intéressant de recher-

cher s'il ne serait pas possible d'assurer l'entretien d'un animal avec une ration quantitativement et qualitativement déterminée et où l'azote serait fourni par des acides aminés connus, en proportions fixées. C'est ce qu'avait tenté avec succès ABDERHALDEN dès 1912 [53]. Il nourrit pendant 8 jours un chien de 8.490 grammes avec un mélange d'acides aminés réalisant à peu près la composition de la chair musculaire :

	Grammes
Glycocolle	5
d-alanine	10
l-sérine	3
l-cystine.....	2
d-valine	5
l-leucine	10
d-isoleucine	5
acide l-aspartique	5
acide d-glutamique	15
l-phénylalanine.....	5
l-tyrosine	5
l-lysine	5
d-arginine	5
l-proline	10
l-histidine	5
l-tryptophane	5

soit au total 100 grammes contenant 13 gr. 87 d'azote. Les sucres étaient fournis sous forme de glucose, de lévulose et de galactose, les graisses par un mélange de glycérine et d'acides stéarique, oléique et palmitique ; la ration était complétée par l'addition de cholestérine, de cendres d'os, de phosphate de soude et de perchlorure de fer.

L'animal fit des bénéfices d'azote manifestes et maintint son poids. Il pesait 8.200 grammes à la fin de l'expérience.

Cependant OSBORNE et MENDEL, [44] ne parviennent pas

à assurer l'entretien de rats recevant une ration ne comportant que des acides aminés comme source d'azote, mais MITCHELL [72] vient confirmer les résultats d'ABDERHALDEN.

Quoi qu'il en soit de ces questions encore à l'étude, il ressort des recherches de ces dernières années que le tryptophane, la lysine, la cystine, l'arginine, l'histidine et d'après SURE [70] la proline, sont des acides aminés indispensables, les uns à l'entretien, les autres à la croissance.

Ces constatations ont amené OSBORNE et MENDEL à considérer qu'on ne pouvait admettre l'existence d'un minimum d'albumine unique, mais qu'il fallait reconnaître autant de minima d'albumine qu'il y a, en fait, d'albumines alimentaires. Ils en expriment la valeur dans ce qu'ils ont appelé la *loi du minimum* [60], [44], [73].

La quantité nécessaire et suffisante d'une protéine donnée devant figurer dans la ration d'un animal pour en assurer la croissance ou l'équilibre azoté est conditionnée par le pourcentage selon lequel l'acide aminé indispensable le moins abondant de cette protéine entre dans sa composition.

« Cette loi, écrit WILLEMIK-CLOG [74] a pour corollaire cette notion que l'utilisation des protéines comporte un véritable gaspillage. L'organisme détruit des quantités importantes de ces substances pour libérer un ou deux acides aminés qui lui sont indispensables et dont il est incapable de réaliser la synthèse mais qu'il groupera sous forme d'une protéine nouvelle, spécifique, différente des protéines ingérées. Les déchets de cette dislocation sont utilisés à des fins purement énergétiques. »

Il paraît intéressant de rappeler ici les résultats déjà cités du travail de MITCHELL [42] qui constate que la valeur biologique des protéines baisse lorsque leur taux s'élève dans la ration. Il semblerait que dès que l'organisme a couvert ses besoins en acides aminés indispensables il ne se donne pas la peine de désintégrer complètement le surplus d'albumine que lui apporte sa ration.

La loi du minimum donne non seulement la signification réelle du besoin minimum d'azote — qui est en fait un besoin de certains acides aminés — mais elle explique encore les différences considérables séparant les résultats des auteurs qui se sont attachés à chiffrer ce besoin d'albumine en étudiant des protéines de diverses origines.

C'est ainsi que MC COLLUM et ses collaborateurs MC COLLUM et DAVIS [75] ; MC COLLUM et SIMMONDS [76], ont établi les quantités minima de quelques protéiques qu'il est nécessaire d'introduire dans une ration renfermant les autres principes nutritifs en proportions convenables, pour assurer l'équilibre azoté :

Lait.....	3	%
Avoine.....	4,5	%
Millet.....	4,5	%
Mais.....	6	%
Blé.....	6	%
Riz.....	6	%
Lin.....	8	%
Haricot.....	12	%
Pois.....	12	%

Les variations si importantes — puisqu'elles vont du simple au quadruple — notées dans le « besoin minimum » de chacun de ces protéiques, suffit largement semble-t-il à expliquer les divergences d'estimation du besoin minimum d'albumine en général.

Cependant, bien que nos connaissances sur la constitution chimique des protéines aient fait depuis trente ans des progrès considérables, elles sont encore trop imparfaites pour permettre d'établir un régime expérimental en ne tenant compte que de la composition des albumines de ce régime. Aussi a-t-on encore conservé cette notion du besoin minimum d'albumine, également utile lorsqu'il s'agit de fixer la ration alimentaire pour une collectivité (prison, caserne, école, hôpital). Le chiffre à peu près généralement admis est celui auquel parvient L. LAPICQUE [23], après une importante étude de l'alimentation des collectivités : 1 gramme d'albumine par kilogramme et par jour, l'alimentation comportant à la fois des albumines animales et végétales.

A mi-distance des extrêmes (1 gr. 81 pour RÜBNER, 0 gr. 30 pour HINDHEDE, v. p. 29, 30) cette estimation est sensiblement confirmée par les statistiques municipales. C'est ainsi que les habitants de Koenigsberg consomment par jour 84 grammes d'albumines mixtes, ceux de Munich 96, à Paris et à Londres 98, (d'après E. AUBEL [77]).

LAMBLING de son côté a mesuré, par l'analyse des urines, chez 76 adultes des classes aisées du Nord, choisissant librement leur nourriture, une consommation quotidienne moyenne de 88 grammes pour les hommes et de 74 gr. pour les femmes (LAMBLING [78]).

Les vitamines.

Nous ne pouvons clore ce chapitre, coup d'œil rapide sur les problèmes de la nutrition, sans dire quelques mots des vitamines. Le sujet étant particulièrement

vaste et quelque peu en dehors des buts que nous nous proposons dans ce travail, nous devons nous borner à n'en dire que l'essentiel. Nous montrerons d'abord les raisons qui ont amené à supposer leur existence et qui en ont provoqué la découverte. Nous passerons ensuite une rapide revue des vitamines actuellement connues, nous en tenant à peu près exclusivement au point de vue physiologique et renvoyant aux traités spéciaux pour ce qui est des points de vue chimique et physique.

Le premier auteur qui ait soupçonné l'existence des vitamines semble être LUNIN qui, en 1881, ne parvient pas à donner à un lait artificiel établi sur les bases de la composition chimique de cet aliment les qualités du lait naturel et qui écrit : « D'autres substances, indispensables à la nutrition, sont présentes dans le lait » outre la caséine, les matières grasses neutres, les sels « et le lactose. »

C'est ce que BUNGE [79] confirmera à son tour.

EIJKMAN, médecin de Java, montre en 1889 que des poules nourries de riz décortiqué présentent des manifestations polynévritiques que guérit l'administration à ces oiseaux de son de riz. Ces manifestations rappelant de très près les troubles que présentaient des prisonniers qu'il avait à charge de soigner, il pense déjà qu'au régime de ces prisonniers manque quelque chose d'indispensable.

GRIJNS vers 1901, puis WEILL et MOURIQUAND [80] Mme L. RANDOIN et P. PORTIER [81] confirment ces résultats, montrant que ces mêmes accidents surviennent chez des poules nourries avec des aliments chauffés à haute température.

HOPKINS en 1912, réussit une expérience particulière.

rement frappante : seize rats de même poids sont soumis à un régime comprenant des protéines, des graisses, des hydrates de carbone et des sels minéraux ; huit d'entre eux (lot n° 1) reçoivent en outre 3 cc. de lait chacun, soit environ 4% de leur ration. Au bout de 18 jours, ils étaient passé de 45 à 75 grammes, tandis que les huit autres rats (lot n° 2) demeuraient chétifs. A ce moment de l'expérience on supprime le lait aux sujets du lot n° 1 et on en donne à ceux du lot n° 2. Au 50^e jour, les retardataires avaient dépassé en poids les autres qui à leur tour devenaient malingres.

HOPKINS écrit : « Ce qui manque à la ration d'aliments « purifiés, c'est peut-être un ou des complexes organiques que l'animal est incapable de synthétiser. Mais « la quantité de ces complexes qui semble suffisante « pour assurer la croissance est si petite qu'une action « catalytique ou stimulante semble très vraisemblable. »

Cette même année 1912, C. FUNK, par des purifications et précipitations fractionnées d'un extrait de son de riz, parvient à obtenir une base organique de formule $C^{17}H^{18}O^4N$ (HNO^3) qui prévient les troubles polynévritiques expérimentaux et à laquelle il donne le nom de vitamine.

Ces quelques faits puisés parmi bien d'autres montrent qu'à l'origine de la découverte des vitamines se trouvent les préoccupations de deux groupes distincts de chercheurs.

D'une part des médecins qui, comme ESKMAN, recherchent la cause de certaines maladies, dites aujourd'hui de carence, comme le béribéri, le scorbut, la pellagre... ; d'autre part des physiologistes pratiquant les méthodes de recherche dites d'analyse biologique et surpris de

voir que des régimes équilibrés au point de vue calorique, satisfaisant aux besoins minima des animaux en expérience, se montrent incapables d'assurer leur croissance ou même leur entretien.

VITAMINE A.

En 1913, OSBORNE et MENDEL, MC COLLUM et DAVIS montrent qu'un régime alimentaire absolument privé de graisses ne permet au jeune rat de poursuivre sa croissance que pendant 3 mois. Il maigrit ensuite souffre de xérophtalmie puis meurt. L'addition d'huile d'olives, de saindoux au régime ne modifie pas la situation, mais la guérison est assurée si l'on fournit à l'animal 5 % de graisse de beurre ou d'extrait éthéré de jaune d'œuf. A cette substance indispensable à la croissance, ils donnèrent le nom de facteur lipo-soluble, et on en fit, l'année suivante, la vitamine A.

Soluble dans les graisses et leurs solvants, très sensible à l'action de l'oxygène, la vitamine A est la vitamine de la croissance et semble être aussi la vitamine de défense des épithéliums contre l'infection, la xérophtalmie n'étant que la première des manifestations de sa carence.

En 1885, ARNAUD avait découvert dans la matière colorante rouge des plantes une substance à laquelle il avait donné le nom de carotine [82], [83]. En 1928, von EULER et ses collaborateurs montrent [84], [85] que la carotine, qui sera dès lors dénommée carotène, a une action vitaminique A des plus nettes.

Ces travaux sont confirmées en France par JAVILLIER et Mlle EMERIQUE [86], [87], [88] et par Mlle Van STOLK;

GUILBERT, PÉNAU et SIMONNET [89] ; au Japon par KAWAKAMI et KIM [90] ; en Angleterre par MOORE [91], [92], [98] [94] et par DRUMMOND [95]. Aujourd'hui le carotène cristallisé est adopté comme étalon international de vitamine A par la conférence de Londres sur la standardisation des vitamines.

VITAMINE B.

En 1914-1915 OSBORNE et MENDEL, McCOLLUM et DAVIS mettent en évidence un second facteur indispensable à la vie. Des rats soumis à des régimes artificiels supposés complets et contenant du beurre, source de vitamine A, ne peuvent accomplir leur croissance normale. Les animaux demeurent chétifs et meurent après avoir présenté des accidents nerveux. Seules de faibles quantités de poudre de lait, de lactose non purifié, de germe de blé, de son de riz ou surtout de levure de bière pallient cette carence alimentaire.

A ce second facteur, les auteurs de ces recherches donnent le nom de facteur hydro-soluble ou vitamine B.

Les manifestations de la carence en facteur B rappelant singulièrement les troubles du béribéri et de la polynévrite aviaire, et les uns et les autres étant guéris par l'adjonction des mêmes substances à la ration on confondit sous ce nom de vitamine B, ce nouveau facteur découvert par les auteurs américains en 1915 et la vitamine antinévritique découverte par FUNK en 1912.

Cependant en 1923, DESGREZ, BIERRY et RATHERY [96] montrent que la vitamine B améliore la tolérance des

diabétiques pour les hydrates de carbone. LÉON BINET, R. FABRE et D. BARGETON [153] étudient un extrait aqueux de levure de bière sur 23 chiens auxquels ils l'injectent par voie sous-cutanée. Ils observent constamment une hypoglycémie notable, parfois précédée d'une hyperglycémie légère et transitoire, l'effet s'épuisant en 24 heures environ (1). Tout récemment, M. LABBÉ, NEPVEUX et GRINGOIRE, après avoir établi que les lapins soumis à un régime riche en vitamine B constituent d'importantes réserves hépatiques de glycogène et de glutathion [97], confirment le fait clinique constaté dix ans plus tôt par DESGREZ, BIERRY et RATHERY [98]. Mais ce sont surtout les travaux de Mme RANDOIN et H. SIMONNET, de Mme RANDOIN et R. LECOQ, et de LECOQ qui projetteront la lumière sur cette question si importante de l'action métabolique des vitamines B.

En 1925, Mme RANDOIN et H. SIMONNET, étudiant le mode d'action de la vitamine B, montrent que les besoins en vitamine B croissent avec la quantité de glucides de la ration. Ils voient une relation entre l'utilisation de ces glucides et la présence de facteur B dans l'alimentation, et ils supposent dès ce moment l'existence de deux facteurs B, vitamine antinévritique d'une part, vitamine B proprement dite d'autre part.

En 1926, Mme RANDOIN et R. LECOQ prouvent l'existence de ces deux vitamines en assurant l'équilibre nutritif du pigeon sans le protéger contre les crises ner-

1. Bien qu'on ne puisse rapporter sûrement cette action à la vitamine B dont un extrait aqueux de levure de bière est naturellement riche, il paraît intéressant de la rapprocher de l'action métabolique du facteur B sur les hydrates de carbone.

veuses, tandis que HAUGE et CARRICK montrent que chez le poulet on peut obtenir la protection contre les crises nerveuses sans assurer l'équilibre nutritif.

Mme RANDOIN et R. LECOQ distinguent en 1927 une vitamine B antinévritique, très sensible à l'action de la chaleur et une vitamine B d'utilisation nutritive, plus stable à la chaleur, toutes deux présentes dans la levure de bière.

En 1928, ces mêmes auteurs montrent que les extraits de levure chauffés à l'autoclave en présence d'un carbonate alcalin contiennent encore un facteur utile au rat et au pigeon. Cet élément qu'ils identifient au « bios » de WILDIERS (1) (1901) est dénommé par eux « vitamine d'utilisation cellulaire ». Leurs vues sont d'ailleurs confirmées par KENNEDY et PALMER [99], par WILLIAMS et WATERMAN (1928) sur le pigeon, par READER sur le rat (1929).

Nous reproduisons ci-dessous les conclusions que tirent Mme RANDOIN et H. SIMONNET de leurs travaux sur cette question [100].

« En 1924 Mme L. RANDOIN et H. SIMONNET ont mis en évidence les faits suivants :

« 1^o Les crises de polynévrite et la mort des animaux
« sont d'autant plus précoces que la proportion des
« glucides digérés, puis absorbés, est plus grande ;

« 2^o Plus la ration renferme de glucides digestibles,
« plus elle doit contenir de vitamine B pour être satis-
« faisante ; il existe donc une relation très nette entre
« l'utilisation par l'organisme, des glucides digérés, et

1. WILDIERS explique par ce « bios » le différend qui séparait PASTEUR et LIEBIG dans leurs expériences de culture de levure sur milieu sucré :

« la quantité de vitamine B présente dans les rations ;

« 3° En fournissant un régime sans glucides préformés, c'est-à-dire en fournissant l'énergie exclusivement sous forme de graisses et d'albuminoïdes, on peut, avec une ration privée de vitamine B, entretenir les adultes (pigeon, rat) pendant un temps relativement long, et même obtenir un début de croissance chez le jeune rat...

« ... De l'ensemble de leurs recherches relatives à l'avitaminose B, Mme L. RANDOIN et H. SIMONNET ont émis l'hypothèse que l'énergie potentielle contenue dans les glucides alimentaires ne peut être utilisée par les cellules que si le régime apporte en même temps à l'économie une certaine proportion de vitamine B.

« Il importe donc de tenir compte du rapport $\frac{\text{vitamine B}}{\text{glucides}}$ dans l'application du principe de l'isodynamie...

« ... En l'absence de vitamine B, l'organisme devenant incapable d'utiliser normalement les glucides digérés et absorbés (toujours présents en très fortes proportions dans les régimes usuels), il se produirait une inanition partielle (cause de l'amaigrissement) en même temps qu'une accumulation de produits toxiques dérivés des glucides ou causés par leur non-utilisation (cause possible des crises de polynévrite). Il existerait donc dans l'avitaminose B un trouble tissulaire de la combustion des glucides.

« Ce fait cadre d'ailleurs assez bien avec les résultats d'autres auteurs, résultats qui font penser à une diminution, dans l'avitaminose B, de la capacité d'oxydation des tissus. ABDERHALDEN et WERTHEIMER ont, en

« effet, observé un ralentissement des processus de
« réduction, lesquels sont toujours liés aux processus
« d'oxydation ; et Mme L. RANDOIN et R. FABRE, en 1928,
« ont constaté, au moment où les pigeons commencent
« à présenter les crises de polynévrite une importante
« diminution de la teneur des muscles en glutathion
« (dont le rôle dans les oxydo-réductions organiques est
« connu).

« Les vitamines B intervenant dans le fonctionnement
« de l'organisme, un adulte doit en recevoir des doses
« plus fortes qu'un individu de la même espèce en voie
« de croissance. C'est en effet ce qu'on observe. Les
« vitamines B sont nécessaires à tous les âges, mais la
« quantité à absorber doit être d'autant plus forte que
« l'organisme fonctionne davantage et consomme plus
« de matières féculentes et sucrées.

« *La vitamine antinévritique* (B¹) serait un facteur
« d'équilibre nerveux ou plutôt un facteur de l'équilibre
« neuro-endocrinien de la vie organo-végétative. Ses
« effets se surajouteraient à ceux — plus importants,
« plus fondamentaux en quelque sorte — de *la vitamine*
« *d'utilisation nutritive* (B²) qui jouerait un rôle primor-
« dial dans le métabolisme des glucides absorbés et à
« ceux de *la vitamine d'utilisation cellulaire* (B³) qui
« présiderait à l'utilisation de l'énergie incluse dans les
« potentiels nutritifs. Cette dernière vitamine, présente
« dans tous les organismes vivants, aurait un rôle im-
« portant à jouer dans les transformations de matière et
« d'énergie qui se passent au sein des cellules. »

R. LECOQ [101], employant une ration carencée en
vitamine B¹ analogue à celle qu'avait utilisée Mme RAN-
DOIN et SIMONNET dans leurs recherches sur la vitamine B₂,

mais dans laquelle les glucides sont remplacés par des protides à égalité de valeur énergétique établit que cette ration, qui permet d'assurer l'entretien du pigeon adulte, n'empêche pas la survenue de crises typiques de polynévrisme et la mort du 20^e au 40^e jour. L'administration préventive ou curative de levure de bière à des rats témoins également carencés et soumis au même régime assure un équilibre parfait et une excellente santé chez les premiers, une guérison rapide des crises chez les autres.

Poursuivant ses recherches dans cette même voie, il établit, avec un protocole expérimental analogue, les graisses remplaçant les protéines de la ration [102] que l'utilisation des lipides, pas plus que celle des glucides ni des protides, n'est possible que si la ration fournit aux animaux en expérience une source suffisante de vitamine B.

En 1926, JANSEN et DONATH [103] obtiennent la vitamine B₁ cristallisée. Elle ne reste encore qu'une curiosité de laboratoire, malgré les travaux de WINDHAUS [104] qui met au point une technique améliorée et l'obtient également cristallisée. Différents chercheurs s'y attachent actuellement et il est à prévoir que dans quelques mois on l'obtiendra en quantité suffisante pour en faire la détermination chimique.

VITAMINE C.

Depuis de longues années un certain nombre d'observateurs (Nicolas VENETTE, 1671 ; KRAMER, 1720 ; BACHSTROM, 1734) estimaient que le scorbut était causé par l'absence d'aliments frais dans le régime et tous préconisaient surtout le jus de citron ou d'orange comme la

thérapeutique la plus efficace de cette maladie. Bien que l'emploi de ces fruits fût obligatoire sur les navires de l'Etat anglais depuis 1757, le rapport dans ce sens de LE ROY DE MÉRICOURT à l'Académie de Médecine en 1874 se heurte à une forte opposition.

Cependant en 1907 HOLST et FROHLICH déterminent un scorbut expérimental chez le cobaye nourri exclusivement de graisses ou de farines de céréales et d'eau et confirmant les vues de leurs prédécesseurs, ils montrent que la guérison n'est obtenue que par addition au régime de légumes ou de fruits frais.

C. FUNK en 1912 n'hésite pas à faire une vitamine de ce principe antiscorbutique, mais ce n'est qu'en 1918 que le monde savant se met d'accord à cet égard et donne le nom de vitamine C au facteur antiscorbutique.

Soluble dans l'eau et l'alcool la vitamine C est particulièrement sensible à la dessiccation et à l'oxydation. La chaleur la détruit en milieu alcalin.

Le rôle de la vitamine C est particulièrement difficile à élucider. Depuis 1923 Mme L. RANDOIN et Mlle MICHAUX ont poursuivi, au moyen du régime scorbutigène classique, d'importantes recherches sur le cobaye. Elles leur ont montré que l'avitaminose C s'accompagne d'un bouleversement considérable des constantes du milieu intérieur : augmentation de la teneur du sang en eau, en chlorures, en urée, en fibrinogène ; diminution de sa teneur en fer, augmentation de la teneur des globules en acides gras, variations très importantes de la résistance globulaire, élévation du taux des chlorures du muscle, diminution du glycogène et du fer dans le foie, augmentation du cholestérol des capsules surrénales, etc.

Après leurs recherches sur le scorbut chronique,

Mme L. RANDOIN et R. LECOQ ont pensé en 1927 qu'il y avait peut-être deux vitamines C, l'une spécifiquement antiscorbutique, assurant l'intégrité des capillaires sanguins et leur imperméabilité, l'autre, régulatrice du métabolisme du fer, identique à la *substance d'utilisation ferrique* que des auteurs américains (HART, STEENBOCK, ELVEHJEM et WADDEL) ont caractérisée en 1926 dans certains extraits végétaux.

Quoi qu'il en soit, des ou de la vitamine C, elle se comporte non comme un facteur de croissance, mais comme un élément d'entretien et d'équilibre.

La vitamine C, acide hexuronique, a été obtenue cristallisée par SZENT GYORGYI, qui ne s'est aperçu qu'après sa découverte de l'acide hexuronique qu'il s'identifiait à la vitamine C et lui donna alors le nom d'acide ascorbique [103].

VITAMINE D.

Lorsque fut identifiée la vitamine de croissance A, on pensa faire du rachitisme une manifestation d'avitaminose A, et MELLAMBY (1919), notamment, s'attacha à la question. Ayant réussi à obtenir un rachitisme expérimental chez le chien il constata que si des substances riches en vitamine A amenaient la guérison, d'autres substances parvenaient au même but sans cependant contenir de facteur lipo-soluble de croissance.

En 1921, d'autres auteurs poursuivent ces recherches, MAC COLLUM, PARK, HESS, PAPENHEIMER. HESS notamment parvient à cette conclusion que l'absence de vitamine A n'est pour rien dans la genèse du rachitisme, les manifestations du rachitisme expérimental n'étant jamais aussi nettes que lorsque la ration contient du beurre, principale source de vitamine A.

En 1924, HESS, STEENBOCK et leurs collaborateurs, partant du fait que HULDSCHINSKY avait montré en 1918 l'action bienfaisante des radiations ultra-violettes sur le rachitisme, cherchent à développer ce principe antirachitique dans des aliments qu'ils soumettent à cette irradiation.

Hess ayant vu que les propriétés préventives et curatives de l'huile de foie de morue, connues depuis plus d'un siècle, résidaient dans la partie stérolée de l'insaponifiable de cette substance, on s'adressa tout naturellement à la cholestérine. ROSENHEIM et WELSTER en Angleterre, H. SIMONNET et R. FABRE en France [1925] obtinrent la guérison du rachitisme expérimental du rat avec un demi milligramme de cholestérine irradiée par jour.

Cependant d'autres travaux montrèrent par la suite que ce n'était pas à la cholestérine même que tenait cette propriété mais à une impureté qu'elle contient, l'ergostérol, découvert par Ch. TANRET en 1889 dans l'ergot de seigle. C'est cet ergostérol irradié que l'on considère aujourd'hui comme la vitamine D.

Soluble dans les graisses et leurs solvants, la vitamine D, bien que fragile, est moins sensible que la vitamine A aux oxydations et à la dessiccation.

En 1929, von RERINK et van WIJK [106] signalent qu'ils obtiennent l'ergostérol irradié sous forme cristallisée. Mais ce sont les travaux de l'école allemande (WINDHAUS et ses collaborateurs, [107]) et ceux de l'école anglaise (BOURDILLON et ses collaborateurs [108]) qui, à la même époque mettent définitivement au point la question de la vitamine D cristallisée.

La vitamine D est la substance qui préside au méta-

bolisme du calcium et à sa fixation, en réglant l'équilibre $\frac{\text{phosphore}}{\text{calcium}}$ de l'organisme.

VITAMINE E.

Les physiologistes s'aperçurent que certains régimes artificiels, suffisants pour assurer la croissance des jeunes et garantir l'entretien des adultes étaient insuffisants pour leur permettre d'assurer leur reproduction. Les animaux sont inféconds ou, lorsque des portées surviennent, les jeunes ne peuvent être élevés.

C'est ce que montrèrent notamment MATILL, CONKLIN et STONE pour le lait sec. L'addition au régime d'une faible quantité de germe de blé remédiait à cette carence.

EVANS et BISHOP de 1922 à 1925, SURE de 1923 à 1925, montrèrent que les troubles de la spermatogénèse et les troubles de la nutrition du fœtus déterminés par ces régimes artificiels n'étaient liés ni à une carence des quatre vitamines connues, ni à un déséquilibre minéral, mais à l'absence d'un nouveau facteur indispensable, très abondant dans le germe de blé et qu'ils nommèrent vitamine E. EVANS et BURR ont montré que la vitamine E, lipo-soluble, est une substance ternaire de formule $C^{36}H^{64}O^2$.

Elle tient sous sa dépendance la formation des organes hématopoïétiques chez le fœtus, celle des spermatozoïdes chez le mâle et jouerait en outre, au cours de la croissance, un rôle dans le développement du système nerveux central.

VITAMINE P.

Dernière venue dans le domaine des vitamines, la vitamine P n'a été mise en évidence qu'en 1925 par les travaux de GOLDBERGER et de ses collaborateurs. Ces auteurs, confirmant les vues de FUNK, de WEILL et MOURIQUAND qui faisaient de la pellagre une maladie par carence, ont montré qu'il existe dans le lait, la viande et surtout la levure de bière un facteur antipellagreu, hydro-soluble, et particulièrement résistant à la chaleur.

On ne sait rien encore de sa nature chimique et son rôle physiologique semble être d'agir sur l'intégrité de la peau et des muqueuses digestives, par un mécanisme qui nous échappe encore complètement.

CHAPITRE II

LA LEVURE DE BIÈRE

La « loi du minimum » d'OSBORNE et MENDEL nous a montré que le besoin d'albumine témoignait du besoin pour l'organisme de certains acides aminés indispensables, dits nobles, dont il est incapable de réaliser la synthèse. Il paraît donc sans intérêt de faire des distinctions dans l'origine des protéines alimentaires et de séparer, quant à leur valeur nutritive, les protéines végétales des protéines animales.

Les protéines végétales doivent offrir *à priori* un certain nombre d'avantages sensibles si l'on considère :

Leur grande digestibilité, que CONRAD WEDEMEYER met en évidence [109], en montrant que la digestion gastrique des protéines végétales libère proportionnellement plus d'azote que celle des protéines animales.

Leur moindre tendance à la putréfaction que montrent les expériences de RODELLA [110] et de BIRKEL [111].

La non sensibilisation de l'organisme à leur égard.

La facilité de leur préparation et de leur administration.

La commodité de leur conservation.

La modicité de leur prix de revient, le gramme d'azote végétal étant cinq fois meilleur marché que le gramme d'azote animal (WILLEMIN-CLOG [74]).

Si toutes ces raisons plaident en faveur d'une large utilisation alimentaire des protéiques végétaux, il n'en était pas moins indispensable de s'assurer de leur valeur biologique et de tenir compte de l'apport aminé qu'ils représentent.

Parmi les protéines végétales, il en est qui ont retenu particulièrement notre attention, tant par leur haute valeur d'utilisation biologique que par leur richesse exceptionnelle en acides aminés nobles et en vitamine B, ce sont celles de la levure de bière. Elles nous ont paru dignes d'un large emploi alimentaire et nous nous sommes attaché à montrer toute l'innocuité et tout l'intérêt d'une telle utilisation.

Nous verrons au cours de ce chapitre les recherches faites avant nous sur la composition de la levure de bière et les quelques tentatives d'alimentation à la levure que l'on peut trouver dans la littérature scientifique.

Les matières hydrocarbonées sont surtout représentées par du glycogène que signale ERRERA dès 1882 [112]. CLAUTRIAU confirme le fait [113]. LAURENT estime que le taux du glycogène peut même atteindre 32 à 38 % [114].

Les graisses, d'après GUILLIERMOND [115], représentent 5 % de la matière sèche et jusqu'à 20 % pour les cellules âgées. Ce sont des graisses neutres ordinaires, de la cholestérine, de la lécithine, de la phytostérine. D'après LÖEW, le poids de cholestérine peut atteindre 0,06 % de la levure sèche, mais est plus important dans les vieilles cellules.

HINSBERG et ROSS [116] y décèlent en outre une huile éthérée insaponifiable à odeur d'hyacinthe à laquelle ils attribuent l'odeur spéciale de la levure.

Mais c'est surtout l'élément protéique de la levure qui est intéressant et c'est sur lui surtout qu'ont porté les recherches.

En 1844 SCHLOSSBERGER tente le premier essai d'extraction des protéines de la levure [117] et par l'action de la potasse étendue, filtration, puis précipitation par $\text{So}^4 \text{H}^2$ obtient un corps contenant environ 14 % d'azote et présentant quelques-unes des réactions colorées des protéines. PAYEN [118] estime que la levure contient 62,73 % de matière azotée.

NAEGELI et LOEW [119], [120] y décèlent 45 % de protéiques et 2 % de peptones. Ils extraient de la levure, soit par ébullition avec l'eau, soit par macération, des corps, mal définis, semblant être des protéines simples.

KOSSEL [121], [122] obtient, en traitant la levure par de la soude étendue et en recueillant le filtrat dans l'acide chlorhydrique, un corps mal défini, semblant appartenir au groupe des nucléines et où il dose $\text{C} = 40,81$; $\text{H} = 5,38$; $\text{N} = 15,98$; $\text{P} = 6,19$; $\text{S} = 0,38$. BUCHNER confirmera la présence de nucléines en assez grande quantité dans la levure [123]. KOSSEL signale également l'existence d'hypoxanthine, de xanthine, de guanine, d'accord en cela avec SCHUTZENBERGER [124].

Pour STUTZER, sur une teneur azotée de 7,776 % 5,519 % reviendraient aux albumines de la levure, et 2,257 % à ses nucléines, les proportions respectives de ces deux catégories de protéiques étant de 63,80 % et 36,10 %.

WROBLEWSKI, le premier, extrait de la levure des protéiques bien caractérisés [125]. Procédant par coagula-

tions successives, il obtient des corps coagulant à 41°, 51°, 56°, 59°, 62°, et 68°. Il montre en outre que ces corps précipitent par saturation partielle ou totale avec le sulfate d'ammonium, ou par addition d'alcool.

R. SCHROEDER [126], traitant la levure séchée par l'éther obtient un corps donnant la plupart des réactions des protéiques, dans lequel il titre : C = 52,38 ; H = 6,91 ; N = 15,80 à 15,92 ; S = 0,72 ; P = 0,06 ; cendres = 0,14.

SELDMAYR [127] traitant une levure tuée à l'alcool par une solution de carbonate d'ammonium obtint de même une protéine coagulable.

TROMMSDORFF, puis MEISENHEIMER [128] y décèlent deux protéines : l'une soluble, colorable en rouge par le Gram et la safranine, l'autre insoluble, colorable en noir par la même méthode.

On s'efforce alors de déterminer les acides aminés constituant les protéiques mêmes de la levure. Dès 1902 R. SCHROEDER [126] trouve dans le protéique qu'il isole de la levure 8,68 % de lysine.

En 1913, MEISENHEIMER y trouve 0,3 % d'acide glutamique, la même année PRINGSHEIM y signale l'existence de glycine, alanine, valine. NEUBERG en 1915 y dose 0,2 % de tryptophane et MEISENHEIMER la même année montre que la levure contient de la leucine, de la phénylalanine, de la tyrosine, de la proline et de l'acide aspartique. Le même auteur, en 1919 [129] y trouve 0,5 % de tryptophane et 2 % de tyrosine.

C'est P. THOMAS qui jette le plus de lumière sur ce problème de la composition chimique des protéines de la levure dans son ouvrage *Recherches biochimiques sur les protéiques de la levure* [51].

Il extrait de la levure deux protéines définies : une phospho-protéine à laquelle il donne le nom de zymocaséine en raison de la ressemblance qu'offre sa composition avec celle de la caséine, et une albumine qu'il nomme cérévisine.

Dans la zymocaséine, sur 16,16 % d'azote total il détermine :

Azote ammoniacal	1,11
— des substances humiques	0,65
— diaminé.....	4,31
— monoaminé	9,76
	15,83

et dans la cérévisine sur 16,29 % d'azote total :

Azote ammoniacal.....	0,96
— humique	0,276
— diaminé	3,86
— monoaminé	10,92
	16,016

Il montre en outre que la zymocaséine contient :

Soufre.....	0,387 %
Phosphore	18 %

et que ces deux corps existent également dans la cérévisine aux taux respectifs de :

Du premier	0,900 %
Du second	0,069 %

Il détermine ensuite les proportions de quelques-uns des acides aminés de ces deux protéiques et arrive aux chiffres suivants :

	Zymocaséine	Cérévisine
Histidine.....	2,63 %	2,02 %
Arginine	3,58 —	4,42 —
Lysine.....	4,09 —	8,10 —
Tryptophane	1,50 —	2,30 —

Et THOMAS écrit : « la cérévisine est l'une des substances protéiques les plus riches en tryptophane, « sinon la plus riche, qui soient connues ; cette richesse, « jointe à la quantité exceptionnellement élevée de « lysine qu'elle donne à l'hydrolyse, suffit à la faire « classer dans un groupe tout à fait à part (P. THOMAS, *loc. cit.* p. 140).

MEISENHEIMER [129], [130] parvient à des conclusions analogues et tablant sur ses analyses chimiques estime que la levure contient des quantités suffisantes d'acides indispensables.

D'un travail très digne de confiance paru en 1927 sous les auspices de la Société française des produits alimentaires azotés nous extrayons les chiffres suivants :

100 gr. de pâte de levure sèche donnent :	
Cendres	12 gr. (dont 4,35 de P_2O_5)
Acides monoaminés ..	54 gr. (glycocolle, leucine, tyrosine, tryptophane)
Acides diaminés.....	15 gr. 9, savoir :
Cystine	7 gr. 6
Lysine	2 gr. 93
Histidine	2 gr. 17
Arginine	3 gr. 2
Azote total	12 gr. 6 dont 9 gr. 82 d'azote des acides aminés et 1 gr. 62 d'azote des dérivés de l'acide nucléinique.

L'azote total est d'autre part toujours très sensiblement réparti ainsi :

Azote purique	8,6
Azote pyrimidique	4,3
Azote amidé et ammoniacal	9
Azote des acides aminés :	
De la cystine	7,1
De la lysine	4,46
De l'histidine	3,56
De l'arginine	8,25
Des ac. monoaminés	54,63
	78
	99,9

Etant donné ce que nous avons vu des acides aminés indispensables: tryptophane, lysine, arginine, histidine et cystine, ces proportions apparaissent en effet comme tout à fait remarquables.

Il semblait donc intéressant d'essayer d'introduire la levure de bière dans l'alimentation et de nombreuses tentatives en ont été faites avant nous.

VOLTZ, seul ou en collaboration avec BAUDREXEL [131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138], faisant ingérer de la levure en nature à des chiens, obtiennent une utilisation des protéiques s'élevant à 86 % de la quantité contenue dans la levure absorbée.

Le premier essai d'alimentation humaine est tenté par DELBRUCK [139], à la demande de qui douze fonctionnaires de l'Institut des Fermentations de Berlin remplacent pendant plusieurs semaines une partie de la viande de leur déjeuner par 20 grammes de levure sèche. « Chez aucun d'entre eux », écrit DELBRUCK, « le « fonctionnement de l'organisme ne fut troublé par ce nouvel aliment ».

Contrairement à K. THOMAS [140] qui, après expérimentation sur le chien, ne reconnaît aux protéines de la levure qu'une valeur médiocre, M. RUBNER [141] et H. WINTZ [142] concluent de leurs essais qu'une grande partie, sinon même la totalité des besoins protéiques de l'adulte, peuvent être couverts avec de la levure. On sait d'ailleurs l'usage important — mais éphémère en raison des difficultés que comporte sa préparation — que fit l'Allemagne de cette source d'albumines, pendant la guerre de 1914-1918, sans que de fortes bases scientifiques y aient préparé les esprits.

FUNK, LYLE, et MAC CASKEY [143], [144], employant

une levure séchée comme unique source de protéines chez le rat, estiment que cette protéine est médiocrement assimilée et n'a pas grande valeur alimentaire. Cette conclusion semble cependant cadrer assez mal avec les résultats qu'ils obtinrent, puisque si l'un des deux jeunes rats mourut avec des œdèmes après 44 jours d'expérience, l'autre semble avoir grandi normalement et sans incident pendant 52 jours, terme au bout duquel l'expérimentation fut suspendue.

Puis nous assistons à une floraison de travaux très serrés où aucune note discordante ne s'élève touchant la haute valeur nutritive de la levure.

HAWK, SMITH et HOLDER [143] puis MARTIN et MATTILL [146] affirmeront l'excellence de cette source de protéines pour l'homme.

P. THOMAS [51] vérifie que la cérévisine permet à elle seule d'assurer l'équilibre azoté. Il fournit à un chien encore en voie de croissance une ration comprenant 50 grammes de viande de cheval, 20 grammes de graisse, 20 grammes de glucose, 20 grammes d'amidon et 5 grammes d'os. L'équilibre étant obtenu en 5 jours, l'animal reçoit ensuite une ration identique, mais dans laquelle on substitue aux 50 grammes de viande, 57 grammes de cérévisine coagulée humide. Chaque jour le chien reçoit 125 grammes d'eau.

Voici les chiffres démonstratifs auxquels il parvient (tableau 4).

L'utilisation de la cérévisine dans cette expérience s'élève jusqu'à 92, 8 %, « ce qui s'explique peut-être », dit THOMAS, considérant que dans les expériences précédentes de VOELTZ et BAUDREXEL elle n'était que de 86 %, « par l'absence complète d'enveloppes cellulaires, de

TABLEAU 4.

Jours	Poids kgr.	Régime	Azote ingéré gr.	Urine émise cc.	N urinaire gr.	Poids des fèces gr.	N des fèces gr.	N éliminé gr.	Bilan azoté gr.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1	3,260	Viande de cheval 50 gr.	1,44	105	1,33	10,2	0,12	1,45	— 0,04
2	3,270		—	120	1,38		0,12	1,50	— 0,09
3	3,295		—	100	1,29		0,11	1,40	+ 0,01
4	3,300		—	90	1,27		0,11	1,38	+ 0,03
5	3,290		—	130	1,30		0,12	1,42	— 0,01
6	3,305	Cérévisine 57 gr.	1,43	100	1,28	8,0	0,12	1,40	+ 0,03
7	3,315		—	110	1,33		0,12	1,45	— 0,02
8	3,320		—	120	1,36		0,14	1,50	— 0,07
9	3,320		—	95	1,27		0,13	1,40	+ 0,03
10	3,310		—	115	1,38		0,14	1,52	— 0,09
11	3,295		—	100	1,35		0,13	1,48	— 0,05

« fibres, etc..., la totalité du protéique ayant pu être « digérée ».

OSBORNE, MENDEL, FERRY et WAKEMAN [147], soumettent des rats, pendant plus d'une année, couvrant en particulier toute la période de croissance, à un régime où la levure de bière est la seule source d'azote et de vitamines hydro-solubles. Ce régime comportait :

Levure de bière	30 à 40 %
Mélange salin (1)	4 —
Amidon	43 à 33 —
Graisse de beurre	9 —
Lard	14 —

Considérant que l'apport protéique net atteignait à peine 18 % de la ration, les auteurs apprécient au taux de 74 à 83 % l'utilisation des protéiques de la levure.

Nous reproduisons ci-dessous d'après leur travail les courbes de croissance des animaux en expérience (graph 2).

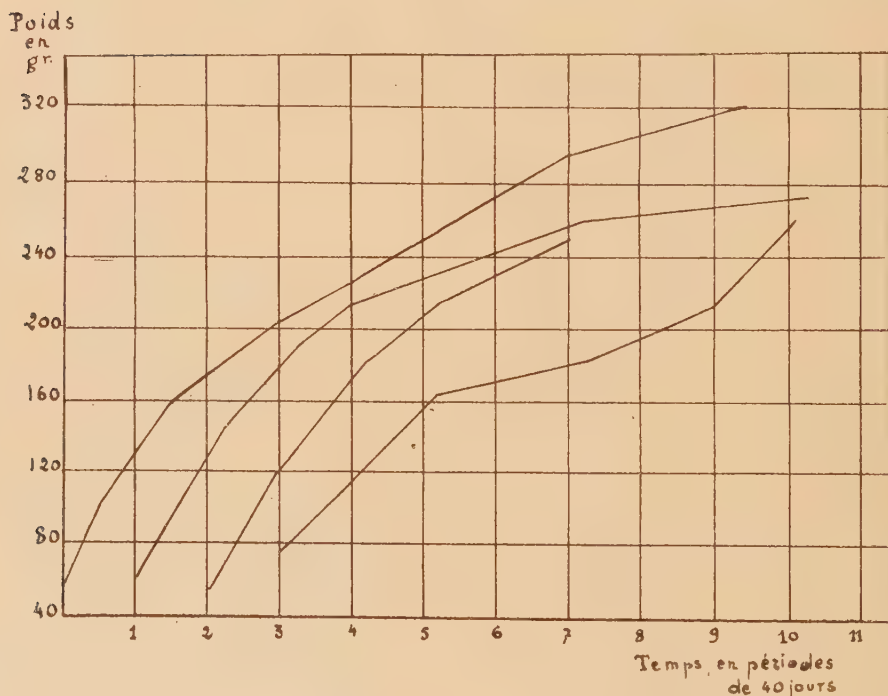
NELSON, HELLER et FULLER [148] soumettent un certain nombre de lots de rats à des régimes où la levure de bière constitue la seule source d'azote alimentaire, la composition de la ration est la suivante :

Levure de bière séchée	25 à 50 % (selon les lots)
ClNa	1 %
CO ³ Ca	1 %
Graisse de beurre	5 %
Dextrine	Q. s. p. 100 %

La levure de bière employée contenant 46 % de protéines, les quantités de levure utilisées correspondent à un apport protéique variant de 11,5 à 23 % de la ration.

1 Co³ Ca, Co³ Mg, Co³ Na², Co³K², Po⁴ H³, HCl. So⁴H², ac. citrique, citrate de fer, I K, So⁴ Mn, Fl Na, (So⁴)⁴ K² Al².

Aux taux de 45 à 50 % de levure les animaux croissent normalement pendant trois mois, puis les courbes s'affaissent sans qu'il soit possible aux auteurs d'en déterminer la cause. De 25 à 40 % de levure, les courbes de croissance sont normales et tous les ani-



Graphique 2. — Courbes de croissance de rats recevant un régime où la levure de bière constitue la seule source d'azote et de vitamines hydro solubles (d'après Osborne et Mendel).

maux se montrent féconds, contredisant ainsi les assertions de KENNEDY et PALMER [449] et de EVANS et BISHOP [450] qui pensaient que la levure de bière avait une action stérilisante.

NELSON, HELLER et FULLER ont suivi non seulement les animaux en expérience et leurs petits, mais aussi

les animaux de la troisième génération, toujours nourris au même régime, et qui continuèrent également à avoir des portées normales. Le fait a d'ailleurs été abondamment démontré depuis.

En 1923, MITCHELL utilisant la méthode de détermination de la valeur biologique des protéines dont nous avons eu l'occasion de parler, (v. p. 33) établit la valeur biologique de l'azote de la levure de bière et aboutit aux résultats figurant au tableau ci-dessous (tableau 5) que nous extrayons de son travail [42]. Considérant qu'une partie non négligeable de l'azote de la levure y existe sous forme non protéique, il en conclut à une valeur particulièrement élevée des protéiques mêmes de la levure.

Tout récemment enfin, et alors même que notre expérimentation personnelle était achevée, paraissait aux Etats-Unis un travail expérimental de H. B. PIERCE, D. POSSON, V. DU VIGNEAUD, C. MORRISON, Z. DU VIGNEAUD et M. S. PIERCE [151], orienté dans un sens différent du but que nous nous proposons, mais qui constitue une parfaite confirmation, comme nous le verrons, des résultats que nous avons obtenus.

Les auteurs cherchaient à déterminer les modifications qui surviennent dans la composition de l'urine et des matières lorsqu'on fait ingérer aux sujets en expérience de la levure de bière. Par ailleurs, ils cherchaient à montrer l'action laxative de la levure de bière, ce à quoi ils sont d'ailleurs parvenus.

Les sujets étaient quatre adultes soumis à un régime alimentaire varié, couvrant leurs besoins de matière et d'énergie. L'expérimentation porta sur 48 jours, divisés en deux fois quatre périodes de 6 jours cha-

cune, la première et la troisième servant de contrôle. Au cours de la seconde période chaque sujet, avant chacun des trois repas, consommait, délayé dans un demi-verre d'eau froide, un pain de levure de bière comprimée et deux chaque fois au cours de la quatrième période. Chacun de ces pains pesait 14 grammes. Les trois pains de la période II apportaient à chaque sujet 6 gr. 25 de protéines (ou 0,99 gr. d'azote) et les six pains de la période IV 12 gr. 50 de protéines (ou 2 gr. d'azote). Parmi les résultats de cette étude nous ne retiendrons que ceux qui concernent nos propres recherches.

L'équilibre azoté fut toujours nettement positif pendant les périodes II et IV, ainsi qu'en témoignent le tableau (tableau 6) que nous extrayons de ce travail et le graphique des moyennes d'équilibre azoté (graph. 3) que nous en avons tracé nous-même.

TABLEAU 6.

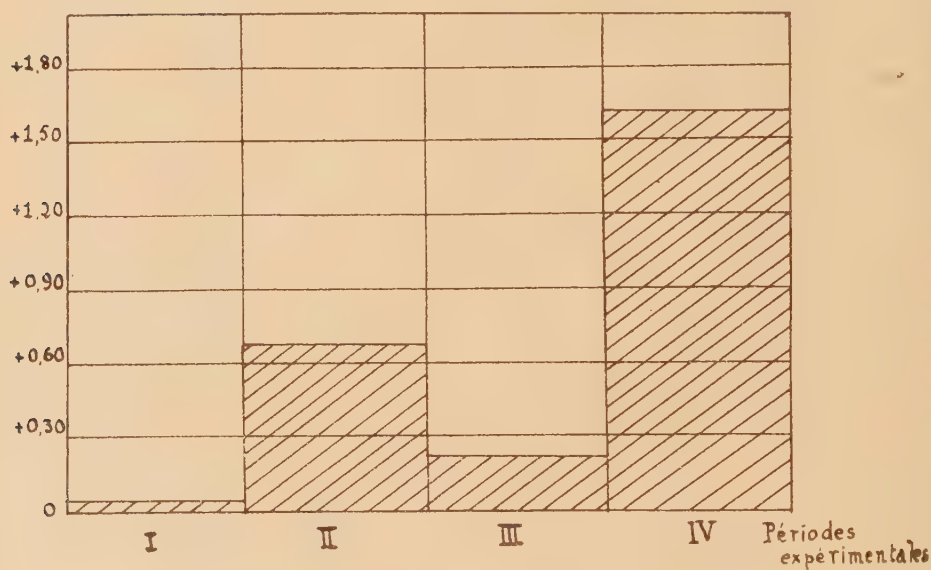
Sujets	Périodes			
	I	II	III	IV
1.	+ 0,01 + 0,08	+ 1,32 + 0,99	— 0,38 — 0,86	+ 2,05 + 0,51
2.	+ 0,01 — 0,03	+ 1,00 + 0,32	+ 0,68 — 0,11	+ 2,36 + 1,54
3.	+ 0,06 + 0,03	+ 0,56 + 0,52	+ 0,19 + 1,11	+ 1,70 + 1,59
4.	— 0,02 0,00	+ 0,18 + 0,39	— 0,21 + 0,57	+ 1,75 + 1,87
Moyennes.	+ 0,015	+ 0,66	+ 0,25	+ 1,67

Les auteurs en concluent à la parfaite digestion des protéines de la levure, d'autant plus que pendant ces mêmes périodes ils notent une diminution du phénol

fécal et une augmentation du phénol urinaire — par ailleurs témoins d'une diminution des putréfactions intestinales.

La levure étant, comme nous l'avons vu, assez riche en nucléoprotéines, il a paru intéressant à PIERCE et à

Bilan



Graphique 3. — Moyennes d'équilibre azoté de sujets recevant aux périodes II et IV, en plus d'une ration équilibrée, 42 et 84 gr. de levure de bière comprimée.

ses collaborateurs de rechercher si son ingestion n'agissait pas, en l'accroissant, sur l'excrétion d'acide urique urinaire. Rien de tel n'ayant pu être constaté, ils pensent que les nucléoprotéines de la levure ont servi à l'édification de nouveaux tissus (*loc. cit.*, p. 530).

Comme par ailleurs l'azote retenu pendant les périodes de levure, n'a pas été perdu pendant les périodes de

contrôle, les auteurs concluent à son élaboration certaine en tissus vivants.

Toutes ces études montrent suffisamment tout l'intérêt d'une telle source de protéines, surtout si l'on se souvient également de la richesse de la levure de bière en vitamine B dont nous avons vu au cours du premier chapitre l'importance au point de vue de l'utilisation des glucides, des protides et des lipides (Mme RANDOIN et H. SIMONNET, Mme RANDOIN et R. LECOQ, R. LECOQ).

Ainsi la valeur nutritive de la levure de bière est hors de doute. Mais l'utilisation alimentaire de tous ses constituants est restée jusqu'ici entièrement du domaine du laboratoire.

Nous savons qu'il existe dans le commerce un certain nombre de produits à base de levure, présentés habituellement comme des extraits de viande, mais certains de ces produits ont perdu, du fait des traitements qu'a subis la matière première, les propriétés nutritives de la levure de bière.

La principale difficulté à laquelle on se heurte ici est la présence dans les levures de principes amers et nauséeux qui en interdisent l'utilisation en nature, si ce n'est à des expérimentateurs bénévoles comme le furent les sujets de PIERCE et de ses collaborateurs et dont l'un souffrit d'ailleurs de nausées vers la fin de l'expérimentation.

Les Allemands, qui, nous l'avons vu, ont employé la levure comme source d'azote pendant la guerre pour remplacer la viande déficiente, ont du y renoncer assez rapidement précisément parce qu'ils ne pouvaient satisfaire à la nécessité de désamériser complètement la levure sans lui enlever ses principes nutritifs et sans

déséquilibrer profondément sa structure chimique.

Des recherches auxquelles nous avons contribué nous ont permis de mettre au point une technique de traitement des levures de bière leur conservant toutes leurs propriétés biologiques, tout en en permettant une large utilisation alimentaire.

Pour résoudre ce problème il nous a paru indispensable de dissocier chimiquement la levure de bière en deux complexes déterminés : le complexe vitaminé d'une part ; la farine d'autre part, celle-ci renfermant les protéiques riches en amino-acides nobles : lysine, histidine, arginine, cystine, tryptophane et les substances phosphorées et hydrocarbonées constitutives de la cellule de levure.

La stabilité de ces deux complexes étant assurée par les moyens que nous avons mis en œuvre pour leur préparation, ils peuvent être employés soit isolément, soit simultanément, et dans ce dernier cas, on reconstitue l'intégrité des propriétés nutritives de la levure.

La technique que nous avons employée consiste à traiter de la levure de bière fraîche ou séchée dans le vide par l'alcool éthylique à 75°. Celui-ci entraîne les substances vitaminées, les principes amers et nauséux et laisse pour résidu la farine de levure de bière.

Il y a un intérêt tout particulier à traiter plutôt des levures fraîches que des levures séchées dans le vide, comme nous allons le voir. Le traitement des levures fraîches, pressées, débarrassées des substances résinoïdes par lavage suivi de filtration, essorage ou centrifugation, présente en effet cet avantage d'éviter l'autolyse partielle de la levure qui se produit dans le vide, de sauvegarder l'intégrité fermentaire des levures,

et de permettre enfin l'entraînement de toutes les substances nauséuses et amères qui l'accompagnent.

Ce traitement à l'alcool a en outre l'avantage de stabiliser les constituants biochimiques de la levure, en même temps qu'il la stérilise partiellement de certains éléments microbiens inutiles.

On obtient ainsi, après expression et dessiccation dans le vide de préférence, une farine (A), extrêmement fine et légère, et absolument insipide.

L'alcool obtenu par séparation, comme nous l'avons vu, est distillé dans le vide. Le liquide aqueux résiduel, plus ou moins émulsionné et brunâtre, est débarrassé au benzène du principe amer et nauséux qu'il renferme. La liqueur aqueuse sous-jacente est ensuite concentrée jusqu'à l'état d'extrait mou (B) qui renferme la totalité des vitamines B de la levure et de saveur fort agréable.

Cette pâte (B) peut être ou conservée telle quelle ou desséchée dans le vide et s'employer soit pure, soit additionnée de la farine de levure (A) afin de reconstituer l'intégrité alimentaire de la levure totale (1).

En employant cette technique, 10 kilogr. de levure humide donnent 2 kilogr. 100 de levure sèche d'où l'on extrait 1 kgr. 970 de farine de levure (A) et 0 kilogr. 120 de complexe vitaminé (B).

Avant toute expérimentation de ces deux complexes il nous a paru indispensable de vérifier leur composition chimique et de nous assurer notamment de l'intégrité des amino-acides nobles de la levure.

Les dosages d'*azote total*, pour lesquels nous avons

1. Brevet français, n° 735-596.

employé la technique qui sera décrite dans le chapitre suivant, nous ont donné les résultats suivants :

Farine de levure (A) : 9,65 %

Complexe vitaminé (B) : 8,61 %

Nous avons demandé à M. BUSSIT de bien vouloir titrer *les acides aminés nobles de la farine de levure (A)* :

L'histidine, l'arginine et la lysine ont été dosées dans l'hydrolysât chlorhydrique. La technique employée était celle de VICKERY et LEAVENWORTH, à laquelle plusieurs modifications avaient été apportées, notamment la substitution, à l'oxyde d'argent en milieu sulfurique, de l'acétate d'argent en milieu acétique.

La cystine a été dosée dans la poudre de levure débarrassée des substances minérales, des sulfates minéraux en la faisant bouillir deux fois avec de l'acide acétique à 1 %, deux fois avec de l'eau distillée et une dernière fois à l'alcool à 95°. Les culots de centrifugation séchés sont traités dans l'appareil de VILA et ANCELLE par l'acide azotique et le soufre, que l'on rapporte à la cystine, est dosé par la méthode à la benzidine (technique employée par CANN dans sa thèse, Paris 1928).

Le tryptophane a été dosé à partir de la farine de levure mise en suspension dans Co^3Na^2 à 0,5 % et, après digestion pancréatique sous toluène à 37° pendant 8 jours. Il reste un résidu que l'on sépare par filtration. Le tryptophane est dosé dans le filtrat par la technique employée par P. Thomas (*loc. cit.*, p. 128.)

L'hydrolysât laisse un résidu de substances humiques insolubles; de l'ordre de 15 à 20 %.

Dans la partie soluble on a dosé :

Cystine	7,3 %
Lysine	2,7 %
Histidine	2,2 %
Arginine	3 %
Tryptophane	1,2 %

Le calcul de la chaleur de combustion de la farine de levure (A) nous a donné les résultats suivants :

Les essais à la bombe calorimétrique étalonnée préalablement à l'aide d'acide benzoïque, ont donné, comme chaleur de combustion, par gramme de substance, 4.484 calories, avec une erreur ne dépassant pas 7 %, l'humidité de cette farine étant de 7,5 %.

La farine de levure A a donc une valeur énergétique qui permet d'en faire une comparaison très favorable avec un certain nombre d'aliments usuels. On trouvera au tableau 7 les éléments de cette comparaison.

TABLEAU 7.

Aliments	% d'eau	Calories par gr. d'aliment naturel	Calories par gramme sec
Œuf de poule	73,6	1.670	6.325
Gruyère	34,1	4.040	6.130
Lait de vache	87,5	670	5.360
Farine de levure ...	7,5	4.484	4.870
Poule	72,2	1.290	4.640
Bœuf maigre	76,4	1.010	4.280
Macaroni	11,9	3.600	4.085
Farine de blé	13,4	3.490	4.030
Morue	81,8	710	3.900
Marrons secs	10,3	3.410	3.800
Pommes de terre ...	74,9	950	3.785
Haricots	13,9	3.150	3.660

Au point de vue teneur en amino acides nobles, on arrive à des conclusions analogues :

TABLEAU 8.

Origine	Histidine %	Argi- nine %	Lysine %	Cystine %	Trypto- phane %
Protéine de bœuf..	1,8	7,5	7,6	?	?
Lactalbumine	2,1	3,2	9,2	1,3	?
Gliadine du blé ...	0,6	3,2	0,2	0,5	1,0
Zéine	0,8	1,8	0,0	0,5	0,0
Caséine	2,5	3,8	6,0	0,25	1,5
Farine de levure ..	2,2	3,0	2,7	7,3	1,2

Enfin il nous a paru intéressant de titrer le glutathion dans notre farine de levure (A) et dans notre complexe vitaminé (B).

Voici les techniques employées.

1° Titrage de glutathion dans la farine de levure.

A) Technique.

ESSAI I. — 5 grammes de farine de levure (A) sont émulsionnés dans 25 cmc. de solution au 1/5 d'acide trichloracétique.

Le mélange est filtré sur Büchner, en s'aidant du vide. Le dosage des corps sulfhydrylés est effectué dans le filtrat.

a) par la méthode au nitroprussiate ammoniacal, soit G

b) par la méthode à l'empois d'amidon, soit G'.

Le résidu de levure est alors repris par 25 cmc. de solution d'acide trichloracétique au 1/5, le dosage du glutathion est alors effectué comme précédemment.

Ce lavage est recommencé une seconde fois et le dosage effectué comme précédemment.

ESSAI II. — Parallèlement des dosages de glutathion ont été effectués dans la farine de levure (A) après

l'avoir émulsionnée dans de l'eau distillée, les opérations étant conduites comme au cours de l'essai I.

B) Résultats.

TABLEAU 9.

	Essai I (extraction à l'acide trichloracétique)		Essai II (extraction à l'eau distillée)	
	G	G'	G	G'
Dérivés sulphydrylés solubilisés :				
Au 1 ^{er} lavage	5,22	8,88	7,66	11,52
Au 2 ^e lavage	2,32	4,64	2,00	4,60
Au 3 ^e lavage	0,31	1,59	0,24	1,47
Total	7,85	15,11	9,90	17,59
Taux du glutathion en mgr. pour 100 gr. ...	156,80	257,00	198,30	352,00

Ces taux ont été calculés en supposant le poids moléculaire des corps sulphydrylés égal à 307.

2° Titrage du glutathion dans le complexe vitaminé (B).

A) Technique.

1 gramme du complexe vitaminé a été mis en solution dans 5 cmc. d'eau distillée. Le glutathion a été dosé dans cette solution à l'aide de l'iode centinormale :

- a) avec le nitroprussiate ammoniacal.
- b) au moyen de l'empois d'amidon.

B) Résultats.

Le taux du glutathion dans 100 grammes d'extrait vitaminé, calculé en mgr. en supposant égal à 307 le poids

moléculaire des dérivés sulphydrylés, a été trouvé de 4 mgr. 8 par la méthode au nitroprussiate ammoniacal et de 10 mgr. 75 par la méthode utilisant l'empois d'amidon.

L'ensemble de ces résultats étant acquis, nous avons fait préparer avec la farine de levure (A) et le complexe vitaminé (B) des galettes salées et sucrées et des pâtes alimentaires destinées à l'expérimentation, selon les formules suivantes (1) :

1° *Galettes sucrées :*

Farine de froment	0 kg. 600
Farine de levure (A)	0,100
Saccharose	0,210
Sucre vanillé à 10 %	0,040
Germe de blé dégraissé	0,015
Bicarbonate de soude.....	0,010
Crème de tartre.....	0,006
Graisse végétale.....	0,075
Extrait vitaminé (B)	0,009
Œufs granulés secs	0,015 (+ 40 cc. eau
Poudre de lait	0,040
Eau total	175 cc. + 40 = 215 cc.

Rendement sec : 1 kilo.

Teneur en farine de levure (A) : 10 %, correspondant à 50,76 de levure fraîche.

2° *Galettes salées :*

Pouliche : Farine de froment	0 kg. 150
Levure fraîche.....	0,005
Eau	225 cc.

1. Nous tenons à remercier vivement MM. A. COMAR et H. PÉNAU, directeurs des Etablissements Byla qui ont bien voulu réaliser pour nous ces diverses préparations et qui ont généreusement mis à notre disposition les réactifs, les animaux les aliments et l'important matériel de laboratoire que nécessitait ce travail. Qu'ils veuillent bien accepter l'un et l'autre, l'hommage de notre respectueuse gratitude,

Pâte :	Farine de froment	0,475
	Farine de riz	0,075
	Germe de blé	0,015
	Poudre de lait.....	0,072
	Farine de levure (A)	0,100
	Sel	0,020
	Glucose.....	0,012
	Bicarbonate de soude ...	0,0125
	Crème de tartre	0,006
	Graisse végétale	0,100
	Extrait vitaminé (B)	néant
	Eau (total).....	380 cc.

Rendement sec : 0 kgr. 980.

Teneur en farine de levure (A) : 10,2 %, correspondant à 51,77 de levure fraîche.

3° *Nouilles* :

Farine de blé dur	0 kg. 850
Farine de levure (A)	0,100
Extrait vitaminé (B)	0,007
Germe de blé dégraissé	0,020
(Eufs granulés secs	0,085 (+ 200 cc. eau)
Eau (total)	300 cc. + 200 cc. = 500 cc.
Sel	0,020

Rendement sec : 1 kgr. 055.

Teneur en farine de levure (A) : 9,48 %, correspondant à 48,12 de levure fraîche.

Nous avons enfin, pour l'expérimentation humaine, fait entrer la farine de levure (A) dans la composition de quelques entremets :

1° *Crêpes* :

Farine de froment	125 gr.
Crème double	50 gr.
Farine de levure (A)	28 gr.
Eau	250 cc.
(Euf	n° 1
Kirsch	12 gr.
Huile	20 gr.

Cette formulé nous donnant après cuisson 360 gr de crêpes, la teneur en farine de levure (A) de cet aliment ressort à : 7,77 %.

2° *Beignets* :

Farine de froment	125 gr.
Eau	200 cc.
Œuf.	n° 1
Farine de levure (A) \.....	20 gr.
Pommes	500 gr.
Kirsch	18 gr.
Huile	112 gr.

On obtient ainsi 670 grammes de beignets cuits, leur teneur en farine de levure (A) s'établissant à 2,98 %.

3° *Pets-de-nonne* :

Farine de froment	80 gr.
Sucre	25 gr.
Farine de levure (A)	10 gr.
Beurre	10 gr.
Eau	200 cc.
Huile	36 gr.
Œufs	n° 2
Kirsch	12 cc.

Cette recette nous a fourni 270 grammes de pets-de-nonne dont la teneur en farine de levure (A) ressort à 3,70 %.

Nous avons calculé la valeur énergétique et la proportion d'azote de nos divers aliments à base de farine de levure. Ce sont les chiffres qui figurent au tableau ci-dessous :

TABEAU 10.

Aliments	Valeur énergétique	Teneur en azote
—	cal.	gr.
100 gr. nouilles.....	403	2,3
100 gr. galettes sucrées..	420	1,7
100 gr. beignets	270	0,6
100 gr. crêpes	270	1,25
100 gr. pets-de-nonne ..	370	1

CHAPITRE III

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES ET CHIMIQUES

Nous décrirons successivement dans ce chapitre :

- 1° Les techniques expérimentales employées pour le rat.
- 2° La technique expérimentale utilisée lors de l'administration à l'homme de nos préparations à base de levure de bière.
- 3° Les techniques chimiques mises en œuvre pour la détermination de l'azote des ingesta et des excréta.

I

Techniques expérimentales sur le rat.

Nous avons d'abord voulu vérifier quelques résultats expérimentaux obtenus par un certain nombre de chercheurs et nous avons procédé, sur le rat blanc, aux essais suivants (1) :

1. Nous prions Mlle ASSELIN de bien vouloir trouver ici l'expression de nos vifs remerciements pour le concours qu'elle a bien voulu nous prêter si aimablement dans cette partie de notre travail.

1^o LEVURE DE BIÈRE, SEULE SOURCE DE VITAMINES B₁ ET B₂.

Nous employons pour ces expériences des rats blancs de 4 à 5 semaines, pesant de 40 à 60 grammes, que nous soumettons à l'un des régimes carencés suivants :

a) Régime carencé en vitamines B₁ et B₂ :

Caséine purifiée Byla	180 gr.
Mélange salin 185 H. S. (1).....	40
Huile de foie de morue (Hogg)	10
Huile d'arachide	90
Saccharose	680

b) Régime carencé en vitamine B₁.

Caséine purifiée Byla	80 gr.
Mélange salin 185 H. S. (1).....	40
Levure de bière Byla autoclavée	100
Huile d'arachide	90
Huile de foie de morue Hogg	10
Saccharose	680

Lorsque les troubles d'avitaminose commencent à se manifester, nous introduisons dans le régime carencé des quantités variables de la levure de bière sèche qui nous a servi de matière première pour la préparation de nos complexes alimentaires.

Nous avons adopté l'unité de vitamine B de H. SIMONNET : la plus petite quantité de levure ou de substance vitaminée qui, ajoutée au régime carencé, pen-

1. Mélange salin 185 H. SIMONNET :

Chlorure de sodium pur cristallisé Codex.	173 gr.
Sulfate de magnésium cristallisé.....	545 gr.
Phosphate monocalcique.....	540 gr.
Phosphate bipotassique.....	954 gr.
Phosphate monosodique.....	347 gr.
Lactate de calcium.....	1.300 gr.
Iodure de potassium.....	0 gr. 130
Sulfate de manganèse.....	0 gr. 500
Fluorure de sodium.....	1 gr. 600
Alun de potassium.....	0 gr. 160
Citrate ferrique.....	118 gr.

dant trois jours, produit une augmentation de poids moyenne de 10 grammes pendant les 10 jours qui suivent la première administration du régime curatif.

Voir les graphiques 4, 5 et 6, p. 108, 109 et 110.

2^o ANÉMIE EXPÉRIMENTALE. ACTION DE CERTAINS
ACIDES AMINÉS.

Pour le régime de base, nous nous sommes inspiré du régime étudié par FONTÈS et THIVOLLE [68] :

RÉGIME FONTÈS et THIVOLLE :

Gélatine pure	450 gr.
Cystine	10 gr.
Saccharose	450 gr.
Beurre lavé à 35°	250 gr.
Mélange salin OSBORNE et MENDEL	50 gr.

Jus de trois citrons.

Extrait de choux correspondant à 500 gr. de choux frais.

Papier filtre.

Notre régime était le suivant :

Gélatine pure	170 gr.
Vitamine B 1 gr. correspondant à 12 gr. de levure de bière sèche, sous forme de terre activée	10 gr.
Mélange salin 185 H. S.	40 gr.
Graisse de beurre	120 gr.
Saccharose	660 gr.

Les résultats sont relatés p. 111 (graph. 7).

Pour vérifier l'activité de la terre activée utilisée dans cette expérience, nous avons ajouté à la ration 0 cmc. 25 par jour d'un extrait de levure de bière titré. Les résultats sont exposés p. 111 (graph. 8).

Nous avons ensuite étudié l'action sur l'anémie expérimentale provoquée par notre régime, de la cystine seule et d'un mélange de tryptophane, histidine et cystine (voir graph. 9 et 10, p. 114, 115 et 116).

Nous avons alors systématiquement étudié sur le rat les deux complexes isolés de la levure de bière selon la technique décrite p. 78.

3° EXTRAIT VITAMINÉ (B) SOURCE DE VITAMINES B₁ et B₂.

Nous avons, selon le protocole expérimental rapporté au paragraphe 1^{er}, soumis des lots de 20 rats au régime carencé en vitamines B₁ et B₂, et leur avons ensuite donné à la pipette, par voie buccale, notre extrait vitaminé (B), pendant trois jours, à raison de 0 cmc. 20 par jour et par rat. Sous ce volume uniforme de 0 cmc. 20, nous fournissions aux animaux, selon les lots, une dose d'extrait vitaminé correspondant à :

0 gr. 007	}	d'extrait vitaminé (B) sec.
0 gr. 015		
0 gr. 030		

équivalent à :

0 gr. 1225	}	de levure de bière sèche.
0 gr. 2625		
0 gr. 525		

Les résultats en sont rapportés p. 114 (graph. 11, 12 et 13).

4° FARINE DE LEVURE DE BIÈRE (A) SEULE SOURCE DE PROTIDES.

Nous avons soumis des rats blancs adultes, pesant de 150 à 200 grammes, au régime suivant :

Farine de levure (A).	160 gr.
Extrait vitaminé (B) sec	9 gr. 70
Mélange salin 185 H. S.	40 gr.
Graisse de beurre.	120 gr.
Saccharose	670 gr.

ces quantités de farine de levure (A) et d'extrait vita-

miné (B) correspondant à 170 gr. de levure sèche (voir p. 118 graph. 14).

5° GAULETTES SUCRÉES SEULE ALIMENTATION

Nous avons, pendant des périodes de deux à trois mois, fourni à des rats jeunes, en période de croissance, pesant de 40 à 50 grammes, nos galettes sucrées comme seule alimentation (voir p. 119 graph. 15).

Pour étudier l'action de ces galettes sur les réserves de vitamines B_1 et B_2 , nous avons, à d'autres lots de rats, donné le régime suivant :

Galettes sucrées.....	95 gr.
Mélange salin 185 H. S.	5 gr.
Vitamine A.	
(Carotène en solution huileuse)	2 cc. par jour

puis, après 90 à 100 jours de ce régime, nous y avons substitué la ration privée de vitamines B_1 et B_2 . Les résultats de ces expériences sont relatés p. 117 graph. 16. et 17.

6° GAULETTES SUCRÉES SOURCE DE VITAMINES B_1 B_2 .

Afin de contrôler systématiquement nos galettes sucrées en tant que source de vitamines B, nous avons pris des rats carencés en vitamines B_1 et B_2 , et, au moment du déclin de leur courbe de poids, nous leur avons donné, pendant trois jours, les galettes à raison de 1 à 2 gr. par jour (voir p. 120 graph. 18 et 19).

7° LEVURE DE BIÈRE ET ANÉMIE EXPÉRIMENTALE.

Nous avons soumis des rats blancs adultes de 150 à 200 grammes au régime décrit au paragraphe 2 du pré-

sont protocole expérimental et que nous avons vu déclancher l'anémie expérimentale du rat. Celle-ci s'étant installée, nous avons substitué à ce régime la ration suivante :

Levure de bière sèche	170 gr.
Mélange salin 185 H. S.	40 gr.
Graisse de beurre	120 gr.
Saccharose	670 gr.

Les résultats sont rapportés p. 122 graph. 20.

8° PROPORTION MINIMA DE FARINE DE LEVURE (A) ET D'EXTRAIT VITAMINÉ (B) NÉCESSAIRE AU MAINTIEN DU POIDS, DU TAUX D'HÉMOGLOBINE ET DU NOMBRE D'HÉMATIES PENDANT SIX MOIS.

Nous avons, dans notre régime anémiant, partiellement substitué à la gélatine des quantités variables de farine de levure (A) et d'extrait vitaminé (B).

Les résultats de ces expériences sont relatés p. 124 graph. 21 et 22.

Les résultats que nous a donné l'ensemble de cette expérimentation et qui seront étudiés dans le chapitre suivant, furent tels qu'une large expérimentation humaine nous a semblé des plus justifiées.

II

Technique expérimentale humaine.

Les critères d'une bonne utilisation des protéines d'une ration sont chez l'adulte :

- le maintien du poids,
- le maintien de l'état de santé,
- le maintien de l'équilibre azoté.

Ce que nous avons vu des problèmes de la nutrition au cours de la revue que nous en avons faite au début de ce travail nous incite à penser que l'étude du bilan d'azote est l'un des facteurs les plus importants à considérer, sous cette réserve qu'il ne doit être envisagé que lorsqu'il porte sur plusieurs jours, ou même quelques semaines, les variations éphémères en plus ou en moins ne pouvant avoir, étudiées isolément, la signification d'une rétention ou d'une déperdition d'azote.

Une telle étude repose sur les données suivantes :

Chez un adulte en état d'équilibre, l'azote excrété par l'urine et les fèces est sensiblement équivalent à l'azote apporté par les ingesta.

Si donc on désigne par P le poids d'azote des ingesta et par P' le poids d'azote de l'ensemble des excréta, on peut écrire :

Si $P > P'$ (bilan positif) il y a fixation d'azote ;

Si $P = P'$ (équilibre) il y a équilibre azoté ;

Si $P < P'$ (bilan négatif) il y a dénutrition azotée.

La grande précision que demande l'établissement d'un bilan azoté chez l'homme, nécessite une étroite surveillance des sujets chez lesquels on l'étudie.

L'impossibilité de trouver des sujets bénévoles, en raison du temps que demandait cette expérimentation et des conditions particulières de vie que comportait la récolte complète des urines et des matières, nous a conduit à poursuivre cette expérimentation sur des prostituées de la prison Saint-Lazare (1).

1. Nous ne saurions trop remercier ici du bienveillant accueil qu'ils nous ont réservé M. le Dr SÉE, médecin de Saint-Lazare, au service de qui appartenaient les femmes en expérience, et M. le Dr LÉVY-BING, médecin de Saint-Lazare et son chef de laboratoire, M. le Dr William LÉVY qui ont bien

Les femmes y vivent sous la surveillance constante des religieuses chargées de l'organisation intérieure de cet établissement, et cela nous a particulièrement aidé pour le but que nous visions.

Cependant le choix de nos sujets ne fut pas d'abord des plus heureux. Si la surveillance était indispensable pour éviter que ces femmes ne consommassent quelque nourriture en dehors des repas préparés par nos soins, elle ne pouvait utilement s'exercer en ce qui touchait la récolte des excreta. Et c'est ainsi qu'au sixième jour de notre travail, l'un de nos sujets que nous avions déjà identifié comme une perverse, mythomane, ne nous apporta que 160 cmc. d'une urine claire, comme émission totale du nycthémère.

Aucune raison d'ordre clinique ne justifiant une oligurie aussi prononcée que n'expliquait pas davantage le régime de nos sujets, nous dûmes, malgré les dénégations de l'intéressée, supposer que la totalité des urines n'avait pas été recueillie, et nous remplaçâmes ce sujet par un autre plus docile (1).

Par la suite, aucun incident de cet ordre ne vint troubler notre travail.

L'expérimentation porta sur deux femmes jeunes qu'amenait toutes deux à Saint-Lazare un accident syphilitique primaire de la vulve. L'une d'elles, la femme Bil..., Fabienne, 20 ans, put être suivie pendant la totalité de la période expérimentale; l'autre, la

voulu nous laisser la libre disposition des locaux où s'accomplit le travail expérimental.

1. Nous n'avons pas fait figurer dans ce travail les chiffres obtenus pour ce sujet indocile pendant ces six jours d'expérimentation, car ils seraient nécessairement suspects d'erreur.

femme Aud..., Fernande, 21 ans, ne fut soumise à l'expérience qu'à partir du 7^e jour après son début.

Pendant toute la durée de l'expérimentation, les deux femmes étaient pesées nues chaque jour à 8 heures, avant le déjeuner du matin.

Les urines étaient recueillies de 8 heures à 8 heures et conservées par addition, dans le bocal les recevant, du contenu d'un des paquets suivants :

Cyanure de mercure	dix centigrammes
Sulfate de sodium anhydre.....	0 gr. 40
pour 1 paquet.	

Chaque matin on prélevait un dixième du volume total des urines des 24 heures, mesuré à l'éprouvette. Ce prélèvement, recueilli en flacon cannette était immédiatement déposé à la glacière en attendant le dosage d'azote total.

Les matières fécales étaient également recueillies de 8 heures à 8 heures, en flacons de verre fermant à l'aide d'un ressort et immédiatement déposées à la glacière, et dosées en azote dans la journée.

La récolte régulière des matières fécales fut au début rendue quelque peu difficile par la constipation de la femme A... qui, à deux reprises pendant la période préliminaire, ne nous remit qu'une selle tous les deux jours. Nous lui fîmes prendre chaque jour un laxatif doux non azoté qui régularisa son transit intestinal.

Un seul incident de cet ordre fut noté avec la femme B..., également pendant la période préliminaire.

Les 29 jours de l'expérimentation furent répartis en trois périodes :

1^o PÉRIODE PRÉLIMINAIRE.

Cette phase de l'expérience pendant laquelle les femmes recevaient une alimentation empruntant tous ses constituants aux aliments usuels de l'homme, devait nous permettre de nous assurer de l'état d'équilibre azoté de nos sujets, en même temps que de nous familiariser avec nos techniques de prélèvements et de dosages. Primitivement prévue de 7 jours, cette période s'étendit en fait sur 16 jours en raison de l'incident que nous avons relaté et qui nous obligea à nous séparer de l'un de nos sujets.

Les aliments étaient préparés sous notre surveillance constante par une cuisinière expérimentée dans un local voisin du laboratoire où se prenaient les repas.

Les aliments solides étaient mesurés par double pesée, crus et cuits, sur une balance de ROBERVAL. Pour éviter le refroidissement des mets, cette opération était effectuée dans une assiette chaude tarée.

Les aliments liquides étaient mesurés à l'éprouvette.

Les prélèvements d'aliments pour la détermination de l'azote total, étaient effectués immédiatement de la façon suivante :

pour les solides, prélèvement du 1/10 des aliments consommés par double pesée, au trébuchet;

pour les liquides, prélèvement du 1/10 à la pipette graduée.

Ces prélèvements, recueillis en récipient d'aluminium clos pour les solides, en flacon cannette pour les liquides, étaient déposés aussitôt à la glacière. On ne les en retirait que pour le dosage d'azote et ils étaient alors soumis au traitement décrit plus bas, p. 103.

Dans l'établissement du régime de nos sujets, nous eûmes à tenir compte de deux faits particuliers :

D'une part, comme toutes les prostituées de Saint-Lazare, dont, à part les repas, elles suivaient le genre de vie, ces deux femmes étaient astreintes à un certain travail, qui, pour elles, consistait en 6 à 7 heures de couture par jour ;

D'autre part et surtout, nous avions à considérer le poids de nos sujets, relativement à leur taille. Ils pesaient au premier jour : la femme B... 41 kgr. 800 pour 1 m. 57, la femme A... 46 kgr. 800 pour 1 m. 60. Des poids aussi bas relativement à la taille ne rendent qu'imparfaitement compte d'un état de maigreur qui, pour la femme B..., était voisin de la misère physiologique.

Nous décidâmes de fournir à ces deux femmes une ration volontairement surabondante, correspondant à une poids corporel de 50 kgr., et, au besoin de ne régler l'importance de leurs prises alimentaires que sur leur appétit.

La ration de base fut donc fixée de façon à fournir un apport énergétique de 1.700 calories et un apport azoté de 6 gr. 5 environ par jour.

Nous reportant aux tables d'Arm. GAUTIER auxquelles nous avons dû nous référer pour l'établissement approximatif de ces rations, nous fixâmes le régime de la façon suivante (1) (tableau 11) :

1. Tous les chiffres portés à ce tableau indiquent des poids ou volumes d'aliments crus, sauf en ce qui concerne le potage et le riz au lait, mesurés prêts à être consommés.

TABLEAU 11.

Repas	Aliments	Quantités d'aliments	Teneur en azote calculée d'après les tables gr.
8 h.	Lait	250 cc.	0,8
	Pain	50 gr.	0,4
	Beurre	5 gr.	
	Sucre	15 gr.	
	Café	inf. de 5 gr. de poudre	
11 h. 30	Pain	100 gr.	0,8
	Viande	80 gr.	2,0
	ou poisson	200 gr.	
	Beurre	20 gr.	
	Pommes de terre	125 gr.	4,0
	ou haricots secs ou pois cassés ou lentilles ou pâtes	50 gr.	
	ou riz		
	Fruits frais	100 gr.	
	Café	infus. de 10 gr. de poudre	
	Sucre	15 gr.	
17 h. 30	Vin	125 cc.	
	Potage	300 cc.	0,3
	Pain	100 gr.	0,8
	Légumes frais	150 gr.	0,15
	Beurre	10 gr.	
	Confitures	60 gr.	
	ou gruyère	25 gr.	0,25
	ou fromage blanc	100 gr.	
	+ sucre	5 gr.	
	ou riz au lait	100 gr.	
	Vin		
		Total :	6,50

Nous verrons en étudiant les résultats, que les tables qui donnent la composition des aliments ne fournissent que des renseignements assez imparfaits. C'est ainsi, par exemple, que les dosages d'azote effectués chaque jour dans les ingesta nous ayant montré que chaque fois

que du poisson figurait aux repas, la quantité d'azote ingéré augmentait d'une façon considérable (13 à 16 gr. par jour, au lieu de 10 gr. 50, moyenne habituelle), nous décidâmes, dans l'imprécision où nous étions à ce sujet, et pour éviter une cause d'erreur aussi importante, de supprimer complètement cet aliment de nos rations.

2^e PÉRIODE EXPÉRIMENTALE PROPREMENT DITE.

Cette phase du travail, d'une durée de 8 jours, fut elle-même subdivisée en deux périodes :

a) *Période expérimentale A.* — Au cours de cette période qui s'étendit sur 5 jours, 13 % environ de l'azote alimentaire fut fourni par les préparations à base de farine de levure dont nous avons donné les formules au chapitre II. Le régime alimentaire s'établit alors ainsi (tableau 12) :

TABLEAU 12 (1).

8 h.	lait	250 cc.
	café	inf. de 5 gr. de poudre
	galettes sucrées	30 gr.
	sucré	15 gr.
11 h. 30.	pain	30 gr.
	galettes salées	25 gr.
	galettes sucrées	10 gr.
	viande	80 gr.
	pâtes à la levure	50 gr.
	gruyère	10 gr.
	beurre	15 gr.
	café	inf. de 10 gr. de poudre
	sucré	15 gr.
	vin	125 cc.

1. Les quantités indiquées ici sont données pour des aliments crus, sauf en ce qui concerne les galettes salées et sucrées, le potage et les entremets à base de levure, mesurés prêts à être consommés.

17 h. 30	potage	300 cc.
	légumes frais	150 gr.
	galettes salées	25 gr.
	galettes sucrées	10 gr.
	pain	30 gr.
	beurre	15 gr.
	pets de nonne, crêpes ou beignets à la levure	60 gr.
	vin	125 cc.

b) *Période expérimentale B.* — Au cours de cette période, qui dura 3 jours, les préparations à base de levure fournirent environ 25 % de l'azote de la ration, en comprenant dans cet apport 0 gr. 32 d'azote fourni par 4 cachets de 1 gramme de farine de levure que nous fîmes prendre à nos sujets en plus de leurs aliments. Dans cette phase de l'expérimentation, toute la viande de la ration de base notamment, fut remplacée par des pâtes à la levure.

Le régime alimentaire fut alors le suivant (1) (tableau 13) :

TABEAU 13.

8 h.	lait	250 cc.
	café	inf. de 5 gr. de poudre
	galettes sucrées	30 gr.
	sucres	15 gr.
11 h. 30	pain	30 gr.
	galettes sucrées	10 gr.
	galettes salées	25 gr.
	pâtes à la levure	60 gr.
	légumes frais	150 gr.
	beurre	15 gr.
	fruits frais	100 gr.
	café	inf. de 10 gr. de poudre
	sucres	15 gr.
	vin	125 cc.

1. Les quantités indiquées ici sont données pour les aliments crus, sauf en ce qui concerne les galettes salées et sucrées, les potages et les entremets à base de levure, mesurés prêts à être consommés.

17 h. 30	potage	300 cc.
	pain	30 gr.
	galettes salées	40 gr.
	galettes sucrées	10 gr.
	pâtes à la levure	60 gr.
	beurre	15 gr.
	pets de nonne, crêpes ou beignets	60 gr.
	vin	125 cc.

3^e PÉRIODE TERMINALE.

Au cours de cette période, qui dura 5 jours, le régime de base de la période préliminaire, dont tous les éléments étaient fournis par des aliments usuels, fut à nouveau employé à titre de contrôle de notre expérimentation.

Le traitement antisyphilitique de ces deux femmes fut le suivant :

Femme B..., injections intraveineuses de novarsénobenzol, faites à jeun, à 8 heures du matin (quelques injections avaient été faites et bien supportées avant le début de notre expérimentation).

Cette femme reçut par nos soins :

le 5 ^e jour		0 gr. 45 de novarsénobenzol	
le 12 ^e	—	0 gr. 60	—
le 19 ^e	—	0 gr. 75	—
le 26 ^e	—	0 gr. 75	—

Toutes ces injections furent parfaitement supportées et le traitement se déroula sans incidents. Il est à noter que le jour où la femme B... recevait une injection de novarsénobenzol elle ne pouvait prendre son repas du matin, dont les éléments étaient joints au repas de midi.

Femme A... — Ce sujet reçut, sur les indications de M. le Dr SÉE, le 14^e et le 18^e jour de l'expérimentation une injection intramusculaire de STEROBI, préparation bismuthique. Or, bien que ce sujet se brossât les dents chaque jour avec une pâte antispirillaire, qu'il consommât pendant son traitement des pastilles de chlorate de potasse, et que ses dents fussent en parfait état, le 20^e jour au matin apparut un liseré bismuthique gingival.

Les lésions buccales prirent bientôt l'allure d'une stomatite bismuthique, avec exulcération linguale, haleine fétide, salivation, engorgement des ganglions sous-maxillaires, dysphagie, anorexie et fièvre légère (38°). Nous avons, dès la constatation du liseré gingival, appliqué le traitement intensif de la stomatite bismuthique : attouchements au novarsénobenzol pulvérulent, lavages de bouche antiseptiques, absorption de soufre lavé en cachets.

Le 21^e jour, sur les indications de M. le Dr SÉE, chef de service, nous fîmes une injection intramusculaire de TRILUÈS (1 cmc.)

L'extension de la stomatite, l'intensité de la dysphagie nous obligèrent alors, le 22^e jour à suspendre l'expérimentation sur le sujet A... En quelques jours ses lésions buccales s'améliorèrent, mais l'expérimentation ne put évidemment pas être reprise.

III

Techniques chimiques.

A. — *Dosage d'azote total dans les ingesta.*

1^o PRÉPARATION DES ALIMENTS EN VUE DU DOSAGE D'AZOTE TOTAL.

Nous avons vu qu'au moment même des repas un dixième des aliments consommés étaient pesés au trébuchet et recueillis dans des gamelles d'aluminium, pour les solides, mesurés à la pipette et conservés en flacons canettes, pour les liquides.

Les aliments solides sont passés au hachoir, les liquides leur sont ensuite ajoutés et le tout, étant placé sur plateau de porcelaine, est desséché sous vide phosphorique à 35° pendant 24 heures.

Les plateaux sont ensuite grattés et la matière alimentaire passée au moulin.

La poudre fine ainsi obtenue est dégraissée par épuisement au toluène. Le résidu, séché sous vide est finement pulvérisé au mortier, enfermé en petits flacons bouchés, paraffinés et mis à la glacière jusqu'au moment de leur utilisation pour la détermination de l'azote total.

Les solvants de dégraissage ont été d'autre part évaporés sous vide et la graisse ainsi obtenue mise également en réserve pour le dosage d'azote total.

2^o DOSAGE PROPREMENT DIT.

Nous avons employé pour ce dosage deux méthodes (1) :

a) *Méthode de FLEURY et LEVALTIER.* — Les réactifs et matières ont été les suivants :

Matières alimentaires.....	4 gr.
Acide sulfurique D = 1,83	10 cc.
Sulfate de potasse.....	10 gr.
Acide phosphorique D = 1,71	30 cc.

b) *Méthode de LAURO modifiée par H. PÉNAU et J. GAUDUCHON.* — C'est la méthode au sélénium imaginée par F. LAURO pour le dosage de l'azote dans les farines, puis utilisée par H. CROSSLEY pour le dosage de l'azote dans le charbon et le coke et que H. PÉNAU et J. GAUDUCHON ont les premiers appliquée au dosage de l'azote total dans les matières alimentaires, l'urine et les fécès [152].

Nous avons suivi la modification que ces auteurs ont apportée à la méthode en substituant au sélénium l'acide sélénieux qu'il est plus souvent facile d'obtenir à l'état de pureté (2).

La pureté des différents réactifs employés avait été éprouvée en effectuant des réactions à blanc sur du glucose pur. Lorsque l'attaque sulfurique était terminée, l'ébullition était encore maintenue 30 minutes

1. Nous tenons à exprimer bien vivement à M. GAUDUCHON la gratitude que nous lui avons de l'aide éclairée qu'il a bien voulu nous apporter pour mener à bien ces recherches.

2. De plus amples développements et détails seront donnés sur cette technique par H. PÉNAU et J. GAUDUCHON, au cours du 2^e semestre 1933, dans le *Bulletin de la Société de Chimie biologique*.

après décoloration complète. On utilisa, pour déplacer l'ammoniaque, une solution de soude caustique à l'alcool à 40 %, exempte d'ammoniaque, répartie en petits flacons soigneusement bouchés, de contenance telle qu'un seul flacon était utilisé pour le déplacement de l'ammoniaque d'une seule opération.

Les distillations étaient effectuées dans un appareil de DELATRE, en pyrex, auquel on avait adjoint un générateur de vapeur d'eau. L'ammoniaque dégagé était titré au fur et à mesure de sa production par de l'acide sulfurique N/10 en présence de l'alizarine-sulfonate de soude en solution au 1/100 sensibilisé selon la technique de MESTREZAT.

Toute l'eau utilisée était préparée par bi-distillation dans un appareil en quartz et élimination des fractions de tête.

Voici les quantités de réactifs utilisés dans ces dosages :

Matière alimentaire.....	1 à 3 gr.
Acide sulfurique D = 1,83	25 cc.
Acide sélénieux	0 gr. 10
Sulfate de potassium	10 gr.

Le dosage, effectué dans les graisses obtenues par évaporation des solvants toluéniques n'ayant pas permis de mettre en évidence des quantités appréciables d'azote, il ne sera pas tenu compte de cet élément.

B. — *Dosage d'azote total dans l'urine.*

Le dosage d'azote total dans l'urine est effectué sur échantillon prélevé sur les urines de 24 heures, conservées au moyen de cyanure de mercure à la dose de 0 gr. 10 par litre.

Deux méthodes ont été mises en œuvre :

1^o MÉTHODE DE FLEURY ET LEVALTIER.

Les constituants employés furent les suivants :

Urine.....	5 cc.
Acide phosphorique D = 1,71 ...	15 cc.
Sulfate de potasse	5 gr.
Acide sulfurique D = 1,83	5 cc.

Le temps de destruction était d'une heure.

2^o MÉTHODE DE LAURO MODIFIÉE PAR H. PÉNAU
ET J. GAUDUCHON.

On employait dans ce cas :

Urine.....	5 cc.
Sulfate de potasse	5 gr.
Acide sulfurique D = 1,83	10 cc.
Acide sélénieux	0 gr. 10

Le temps de destruction était de 30 minutes.

Les dosages d'azote total ingéré et d'azote total urinaire furent constamment effectués en double. Lorsque ces deux déterminations donnaient des résultats différant de plus de 1 %, le dosage était à nouveau effectué par les deux méthodes employées.

C. — *Dosage d'azote total dans les matières fécales.*

La quantité d'azote contenu dans les fécès ne représentant qu'une faible fraction des ingesta et les dosages précédents effectués en double nous demandant un temps considérable, nous avons demandé à M. Ch.-O. GUILLAUMIN d'effectuer les dosages d'azote fécal.

Il a utilisé la technique suivante : si les selles sont

mi-solides, homogénéisation Dans tous les cas pesée d'une large prise d'essai, 5 à 15 grammes selon l'extrait sec présumé et minéralisation selon la technique de BOIVIN à l'acide sulfurique et oxyde de mercure (Cf. *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1929, p. 546). Les dosages portaient sur deux, ou même trois prises d'essai de l'échantillon soumis à l'analyse et la teneur en azote total calculée sur la moyenne de ces résultats.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS DE L'EXPÉRIMENTATION

Nous étudierons dans ce chapitre d'une part, les résultats de l'expérimentation de nos deux complexes sur le rat, de l'autre les résultats de cette expérimentation sur l'homme.

I. — Expérimentation sur l'animal.

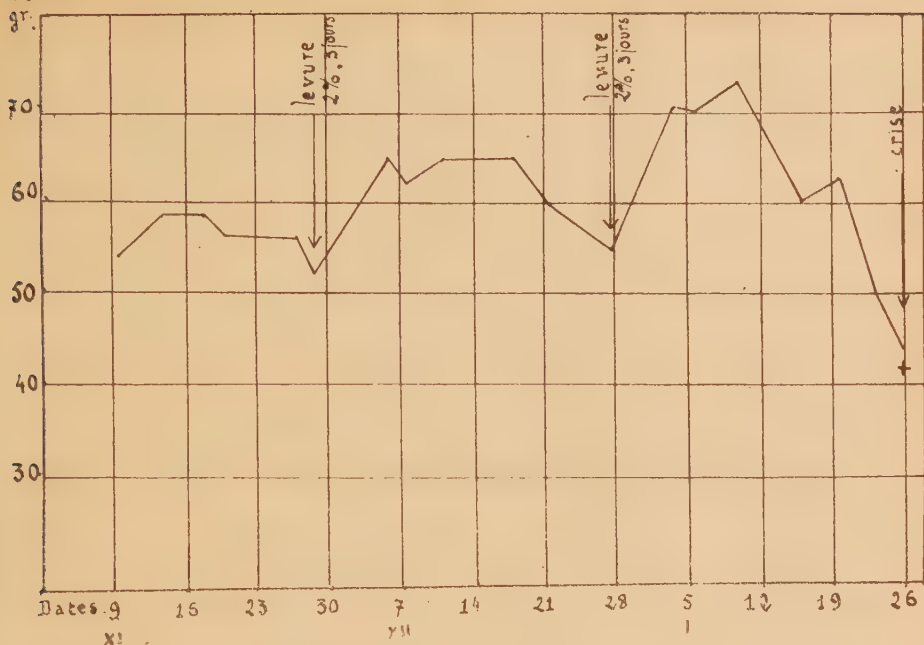
1^o LEVURE DE BIÈRE SEULE SOURCE DE VITAMINES B₁ ET B₂.

a) Les rats soumis au régime privé de vitamines B₁ et B₂ (v. p. 88) ont une courbe de poids normale pendant 15 jours, puis ils perdent du poids et meurent. La survie varie de 25 à 30 jours.

b) Les rats soumis au régime carencé en vitamine B₁ ont une courbe de poids plus variable. En général, ils ont une croissance normale pendant un mois et meurent entre le 40^e et le 60^e jour. Certains cependant résistent 3 et même 4 mois. Les crises de polynévrite sont rares ; les rats meurent souvent avant l'apparition des crises. Il faut les soigner dès qu'ils perdent du poids.

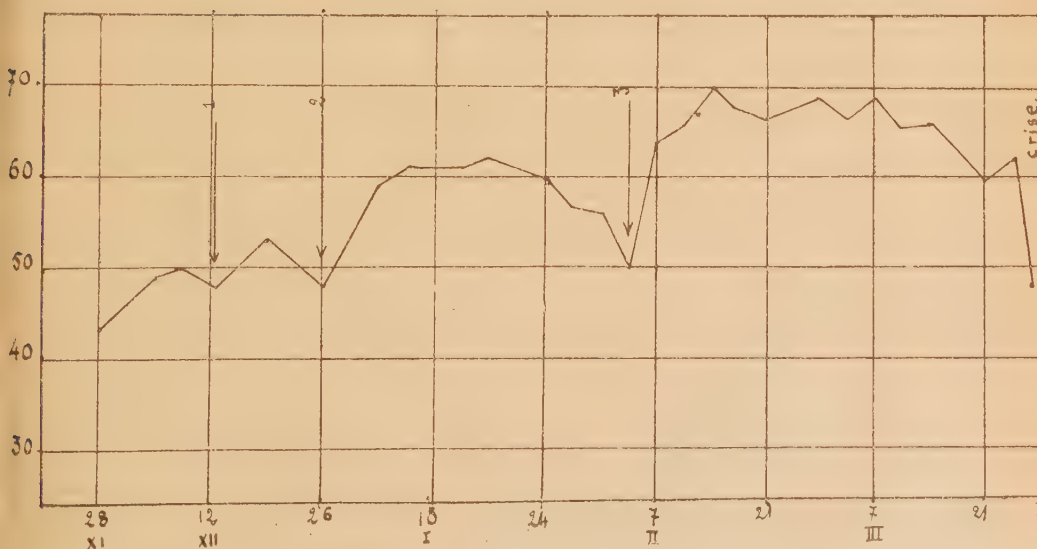
Nous avons introduit, dans la ration de lots de rats carencés soit en vitamines B₁-B₂, soit en vitamines B₁, des quantités variables de levure de bière sèche Byla. Nous résumons dans le tableau ci-dessous les résultats de ces expériences.

Poids



Graphique 4. — Régime privé de vitamines B₁, B₂. — Introduction de 2 % de levure de bière dans la ration pendant 3 jours.

Poids en gr.

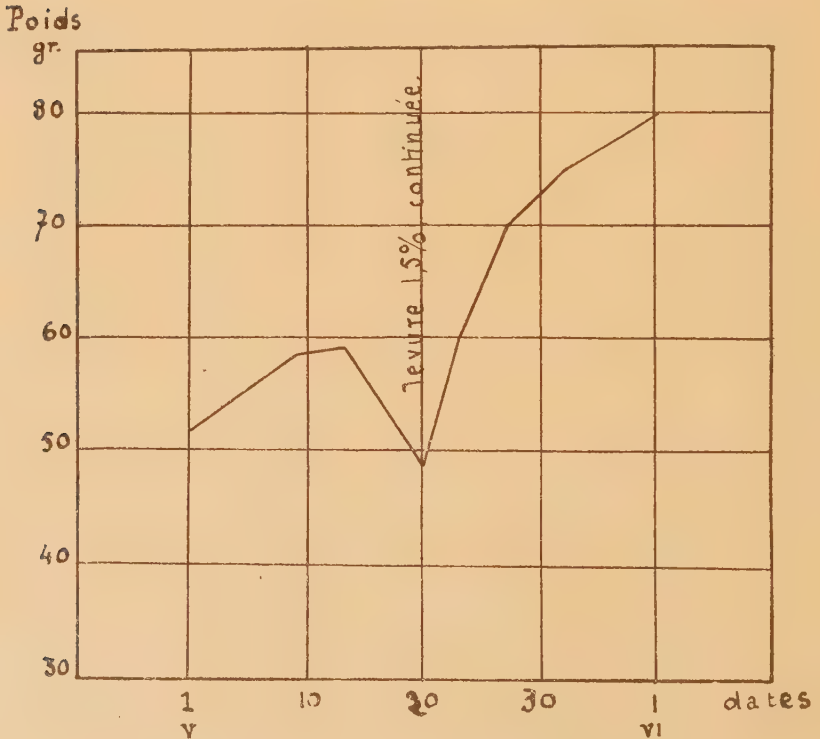


Graphique 5. — Régime privé de vitamine B₁. — Introduction de 0,50 % (1), 1 % (2), 1,5 % (3), de levure dans la ration, pendant 3 jours.

TABEAU 14.

Régimes avitaminés privés de :	Quantité de levure ajoutée au régime (%)	Quantité moyenne absorbée par jour (gr.)	Durée du traitement (jours)	Gain de poids en 10 jours (moyenne de 10 rats)
— B ₁ — B ₂	0,5	0,05	10	0
— B ₁ — B ₂	1,0	0,10	10	0
— B ₁ — B ₂	1,5	0,15	3	7
— B ₁	1,5	0,15	3	5
— B ₁ — B ₂	2,0	0,20	3	11
— B ₁	2,0	0,20	3	7
— B ₁	2,0	0,20	10	15

Les graphiques 4 et 5 concernent deux des rats de cette expérience.



Graphique 6. — Régime privé de vitamines B₁, B₂.
Addition permanente à la ration de 1,5 % de levure de bière.

D'après la définition que nous avons rappelée de l'unité H. SIMONNET de vitamine B, nous dirons que pour avoir un apport vitaminé B suffisant (une unité) il faut ajouter, au régime privé de ces vitamines, 2 % de levure de bière.

Nous avons par ailleurs essayé d'ajouter à la ration de rats carencés en vitamines B₁ et B₂ des quantités variables de levure de bière, administrées non plus pendant 3 jours, mais d'une façon continue.

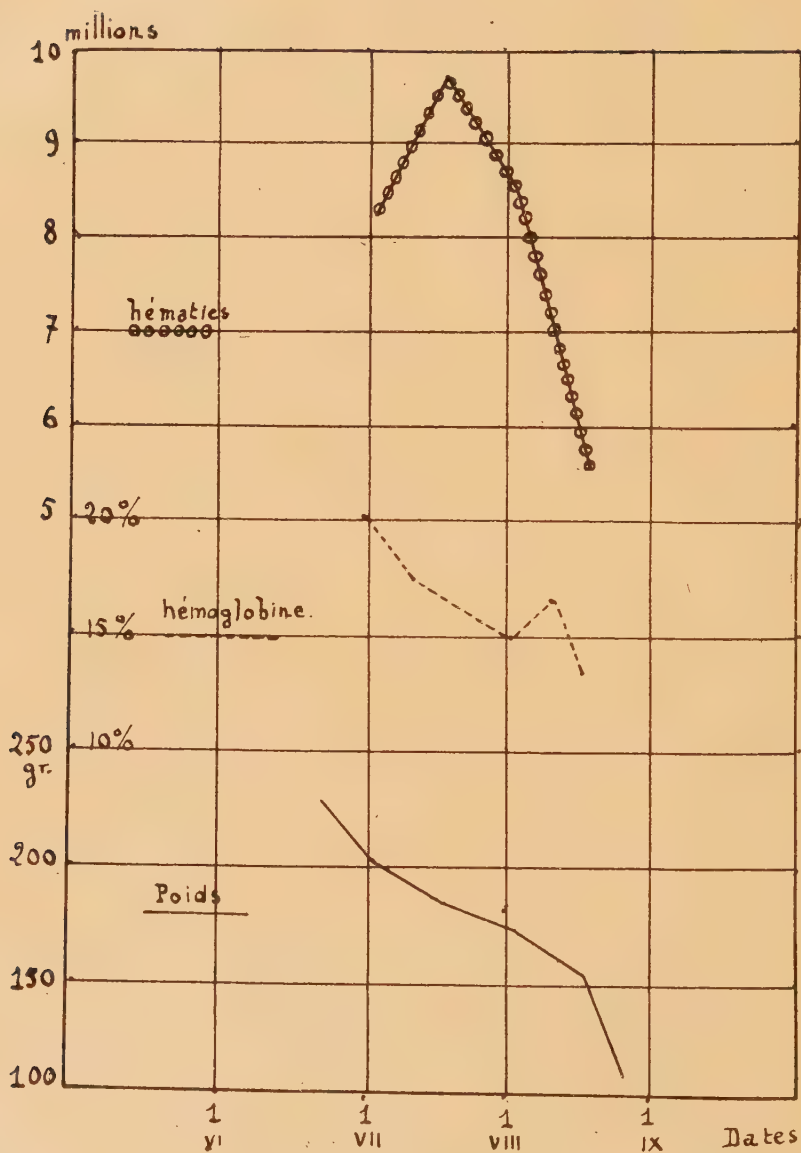
Dans ce cas, 1,5 % de levure dans la ration suffit à couvrir les besoins de vitamines B de l'animal (v. graph. 6).

La levure de bière est donc, au taux discontinu de 2 % dans la ration, au taux continu de 1,5 %, une source satisfaisante de vitamines B pour le rat.

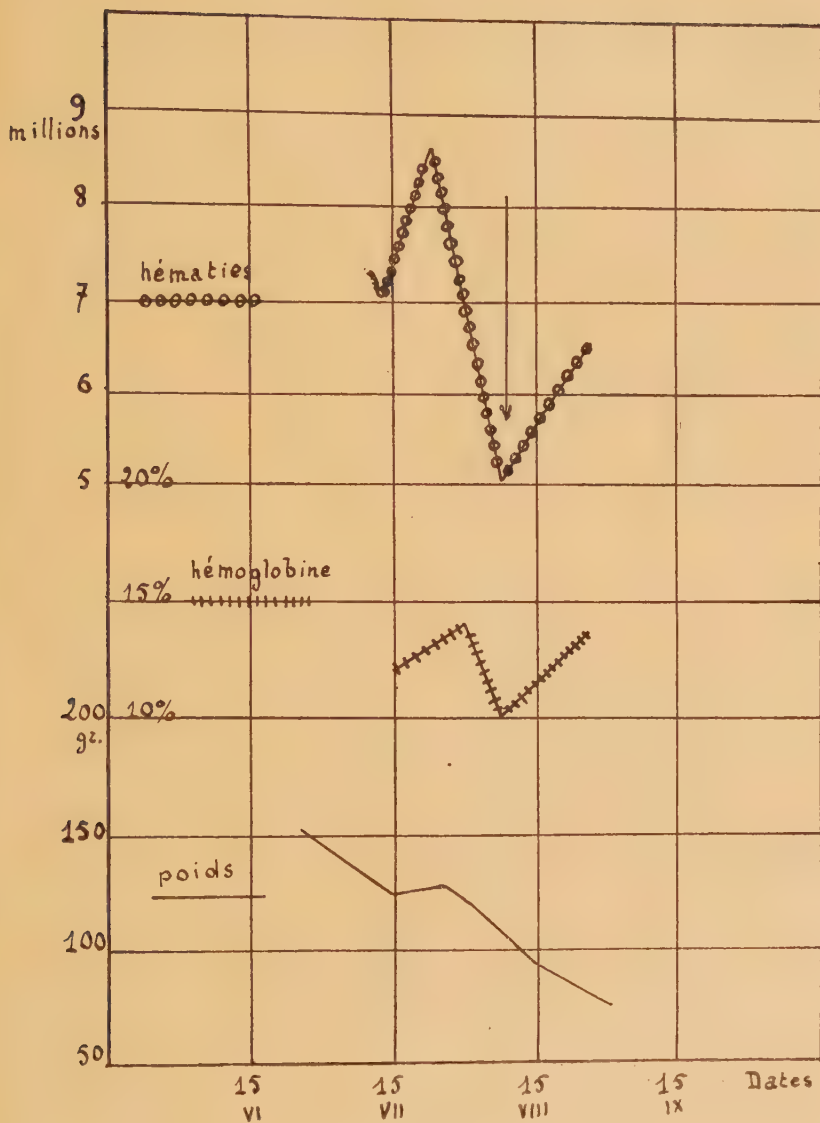
2^o ANÉMIE EXPÉRIMENTALE. ACTION DE CERTAINS ACIDES AMINÉS.

Les rats blancs adultes soumis au régime expérimental décrit p. 89, meurent dans un délai de 45 à 50 jours, en accusant : une perte de poids de 50 à 125 gr., une diminution du nombre des hématies de 30 %, une baisse du taux de l'hémoglobine atteignant 50 % (voir graph. 7).

Pour contrôler l'efficacité de notre terre activée, comme source de vitamines B, et vérifier que cette anémie expérimentale n'était pas une manifestation d'avitaminose B, nous introduisons 0 cmc. 25 d'un extrait vitaminé titré de levure de bière. Cette addition ne provoque qu'une légère augmentation du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine, mais reste sans action sur le poids de l'animal qui meurt dans les mêmes délais que précédemment (v. graph. 8).



Graphique 7. — Anémie expérimentale.



Graphique 8. — Anémie expérimentale.
Adjonction à la ration de 0 cc. 25 d'extrait vitaminé B titré.

L'addition de cystine à ce régime semble améliorer les animaux puisqu'ils vivent en moyenne 30 à 35 jours de plus que les animaux témoins, mais cette survie prolongée ne se traduit par aucune modification sensible des courbes de poids, d'hématies et d'hémoglobine (v. graph. 9).

L'addition simultanée au régime de cystine, d'histidine et de tryptophane améliore transitoirement le taux de l'hémoglobine et des globules rouges, mais reste sans action sur le poids. La survie est de 35 jours environ (v. graph. 10).

L'action curative de ces divers acides aminés dans l'anémie expérimentale ne nous paraît donc pas démontrée.

3^o EXTRAIT VITAMINÉ (B) SOURCE DE VITAMINES B₁ et B₂.

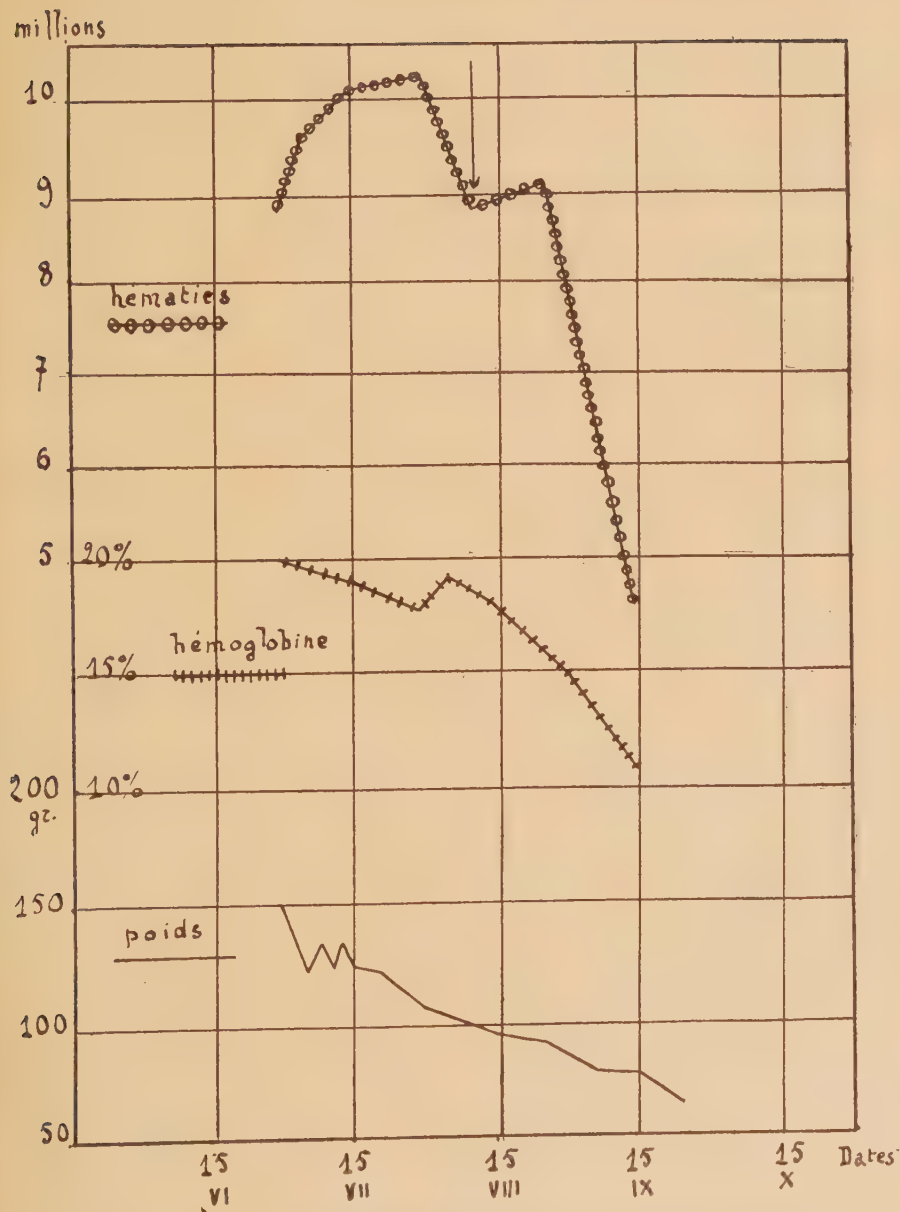
Selon la technique décrite p. 90, nous avons donné à des lots de rats carencés en vitamines B₁ et B₂, des doses variables de notre extrait vitaminé (B).

Le tableau ci-dessous, et les graphiques 11, 12 et 13, rendent compte de ces expériences.

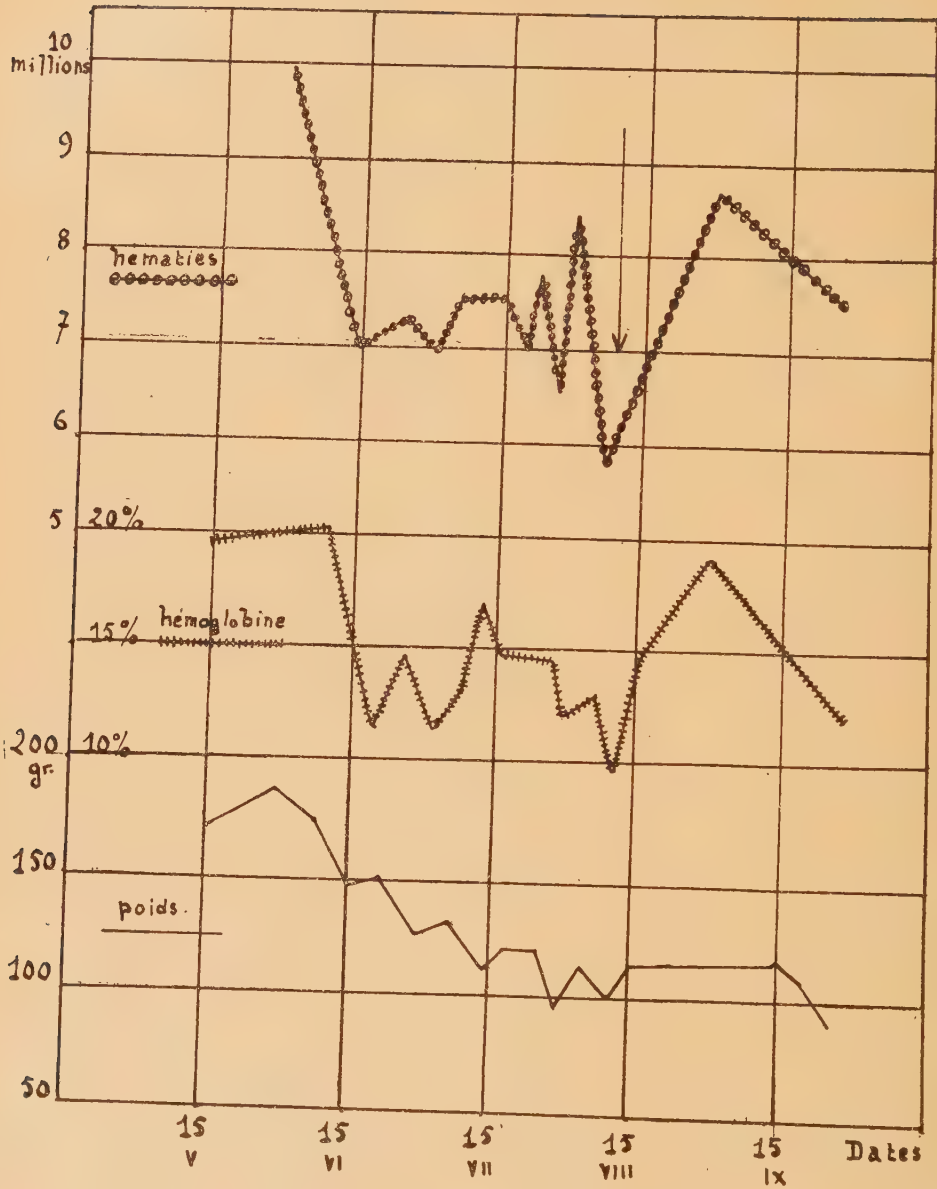
TABLEAU 15.

Régimes avitaminés privés de :	Dose essayée gr.	Equivalence en levure sèche gr.	Durée du traitement jours	Gain de poids moyen en 10 jours (20 rats)
— B ₁ — B ₂	0,007	0,1225	3	8
— B ₁ — B ₂	0,015	0,2625	3	8
— B ₁ — B ₂	0,030	0,525	3	14

L'unité H. SIMONNET de notre extrait se trouve donc entre 0 gr. 015 et 0 gr. 030.

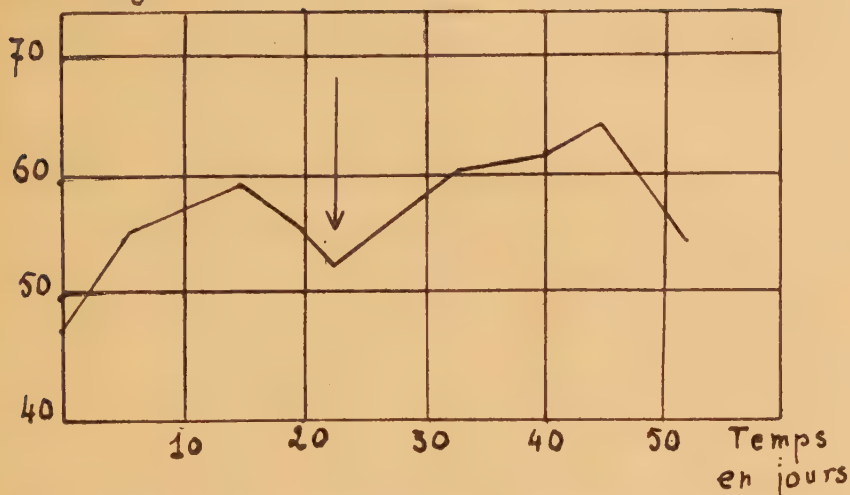


Graphique 9. — Anémie expérimentale. Addition de la cystine à la ration.



Graphique 10. — Anémie expérimentale.
Introduction dans la ration d'un mélange de cystine, histidine et tryptophane.

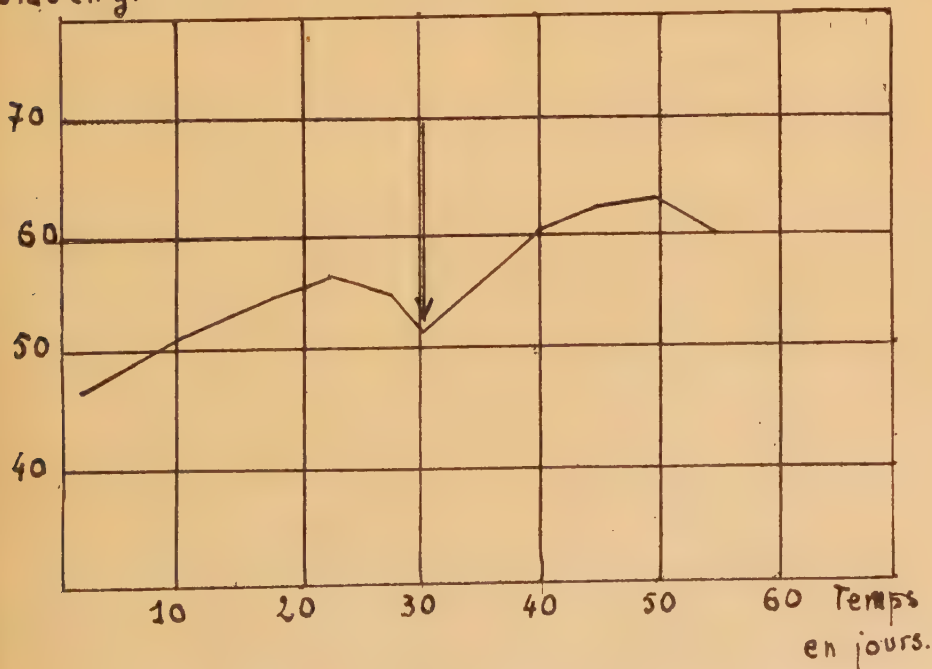
Poids en gr.



Graphique 11. — Régime privé de vitamines B₁, B₂.

Au 23^e jour, administration pendant 3 jours de 0 gr. 007 d'extrait vitaminé (B).

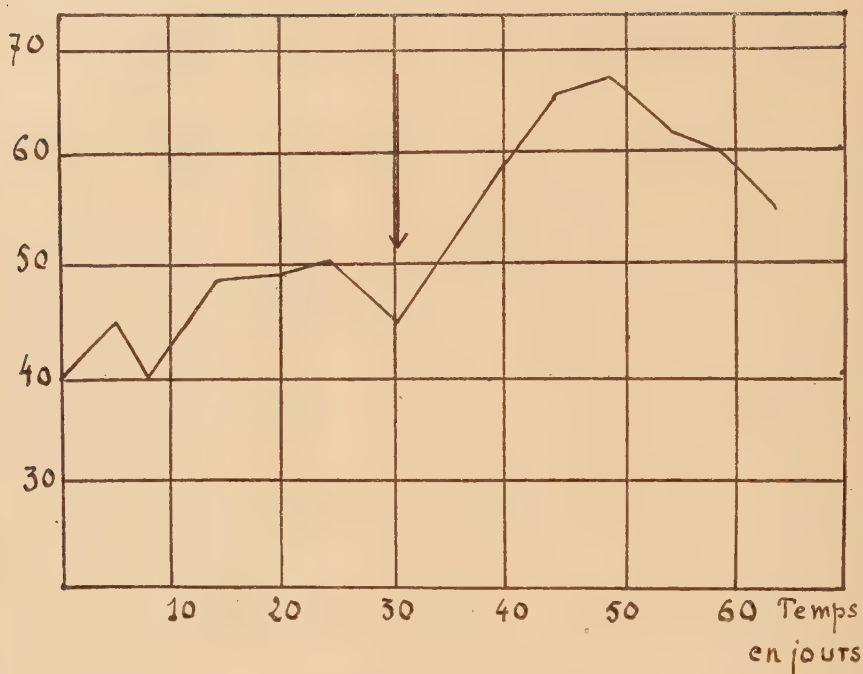
Poids en gr.



Graphique 12. — Régime privé de vitamines B₁, B₂.

Au 30^e jour, administration pendant 3 jours de 0 gr. 015 d'extrait vitaminé (B).

Poids en gr.



Graphique 13. — Régime privé de vitamines B_1 , B_2 . Au 30^e jour, administration pendant 3 jours de 0 gr. 030 d'extrait vitaminé (B).

4^e FARINE DE LEVURE DE BIÈRE (A) SEULE SOURCE DE PROTIDES.

Le régime auquel nous avons soumis ces lots de rats adultes a été indiqué p. 90. Nous avons suivi ces rats pendant des périodes de 3, 5 et 6 mois sans que leur poids ni leur état général aient eu à souffrir de ce régime où seule notre farine de levure (A) fournissait les albumines de la ration. Ces résultats sont figurés au graphique 14:

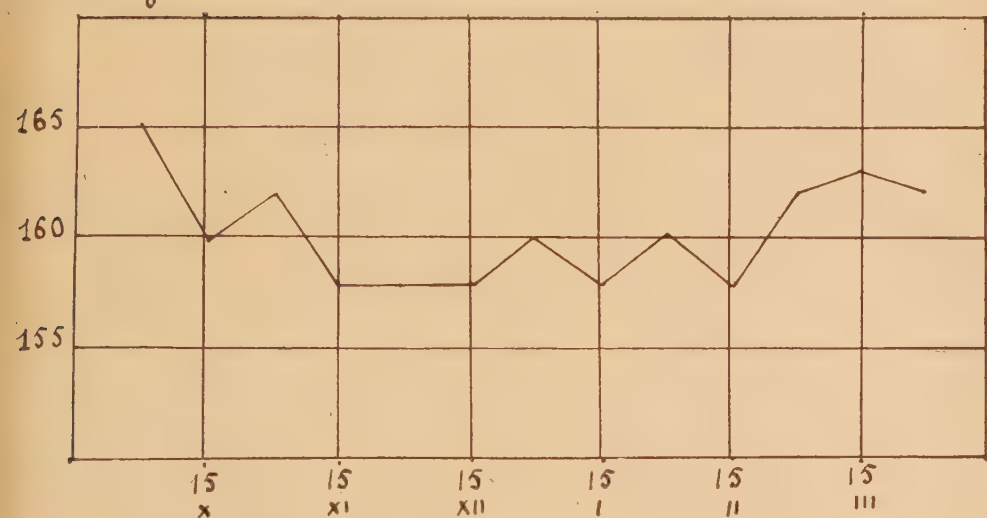
Notre farine de levure (A) contient donc en quantité suffisante tous les acides aminés indispensables à l'entretien.

5° GALETTES SUCRÉES SEULE ALIMENTATION.

De jeunes rats, alimentés exclusivement avec nos galettes sucrées ont effectué normalement leur croissance. Nous les avons suivis pendant des périodes de deux à trois mois sans qu'aucun trouble se manifestât. Ils étaient alors en parfait état.

A ce régime exclusif, déficient en vitamine A, nous

Poids en gr.



Graphique 14. — Farine de levure de bière (A) seule source de protides.

avons ensuite ajouté 2 cmc. % de carotène en solution huileuse par jour et 5 % du mélange salin 185 H. S. (v. p. 91). Ce régime nous a donné les résultats suivants :

- 1° Entretien de la vie ;
- 2° Croissance normale et plus rapide que celle qu'on obtient par les régimes variés considérés comme complets.

Après 90 à 100 jours de ce régime, les rats, alors soumis au régime carencé en vitamines B₁ et B₂, continuent à prendre du poids pendant des temps assez longs, variant de 1 à 2 mois puis perdent lentement leurs réserves et meurent. La survie a été de 100 jours et même de 128 jours (graph. 16) alors que des rats normaux soumis à ce régime épuisent leurs réserves de vitamines B en 30 jours (v. graph. 15, 16 et 17).

Nous pouvons donc conclure de ces expériences :

a) Que nos galettes sucrées apportent à eux seuls des quantités suffisantes pour le rat d'hydrates de carbone, de graisses et d'albumines, et en particulier d'acides aminés indispensables à l'entretien et à la croissance.

b) Qu'ils fournissent à l'animal des quantités de vitamines B beaucoup plus considérables que les régimes ordinaires équilibrés.

6° GALETTES SUCRÉES SOURCE DE VITAMINES B₁ et B₂.

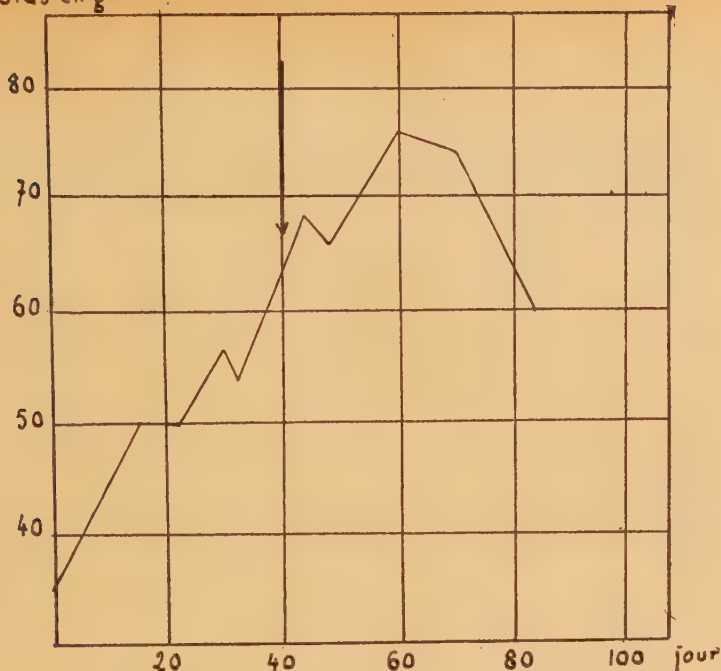
A titre de contrôle des expériences précédentes, des rats carencés en vitamines B₁ et B₂ reçoivent pendant 3 jours, au moment du déclin de leur courbe de poids, 1 à 2 gr. de galettes sucrées par jour.

Le tableau 16, les graphiques 18 et 19 rendent compte des résultats de cette expérience.

TABLEAU 16.

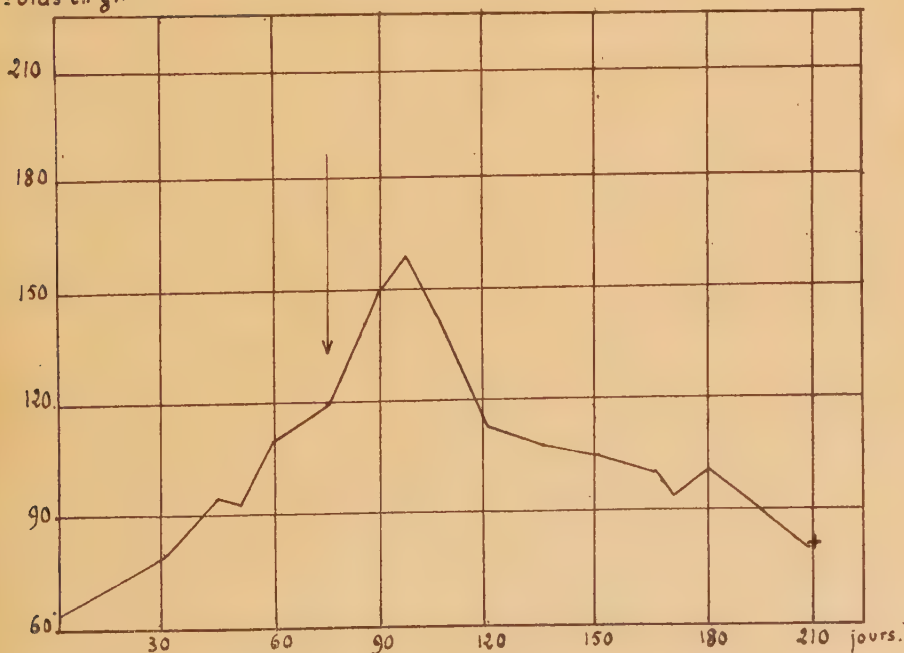
Poids de galette sucrée consommé par jour gr.	Equivalence en farine de levure (A) gr.	Equivalence en extrait vitaminé (B) gr.	Durée du traitement jours	Gain de poids moyen sur 5 rats gr.
1	0,10	0,009	3	9
2	0,20	0,018	3	12

Poids en gr.



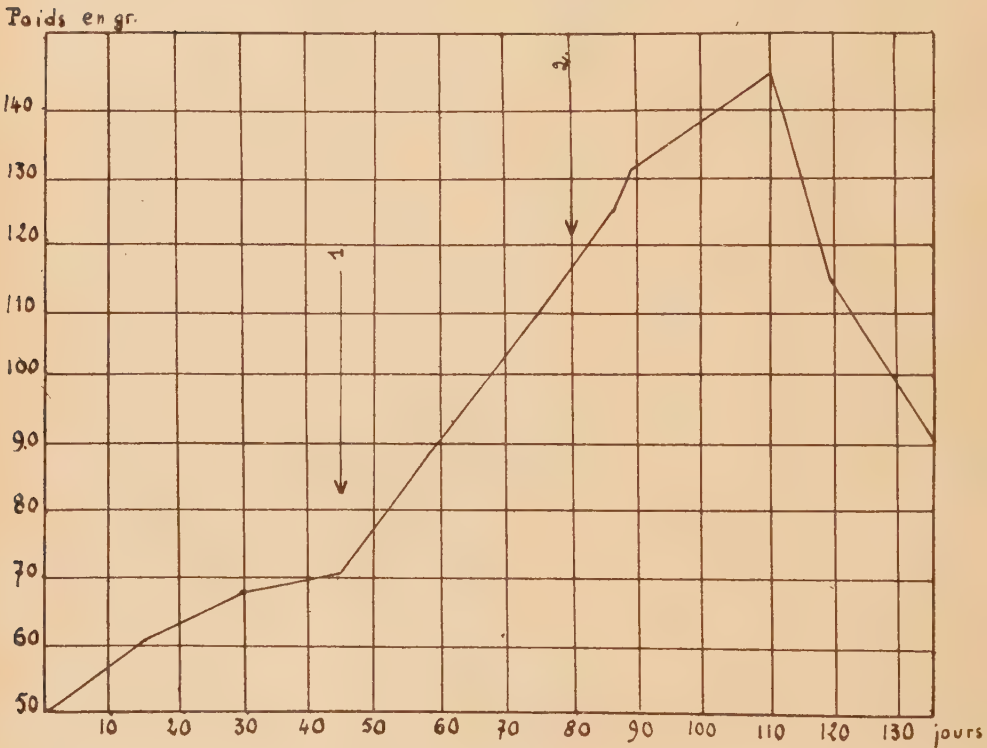
Graphique 15. — Galettes sucrées seule alimentation.
Au 40^e jour, régime privé de vitamines B₁, B₂.

Poids en gr.



Graphique 16. — Régime : galettes sucrées, mélange salin, carotène, puis, régime privé de vitamines B₁, B₂.

Nos galettes sucrées apportent donc, sous 1 à 2 gr. de substance, l'équivalent de 1 à 2 unités de vitamine B.



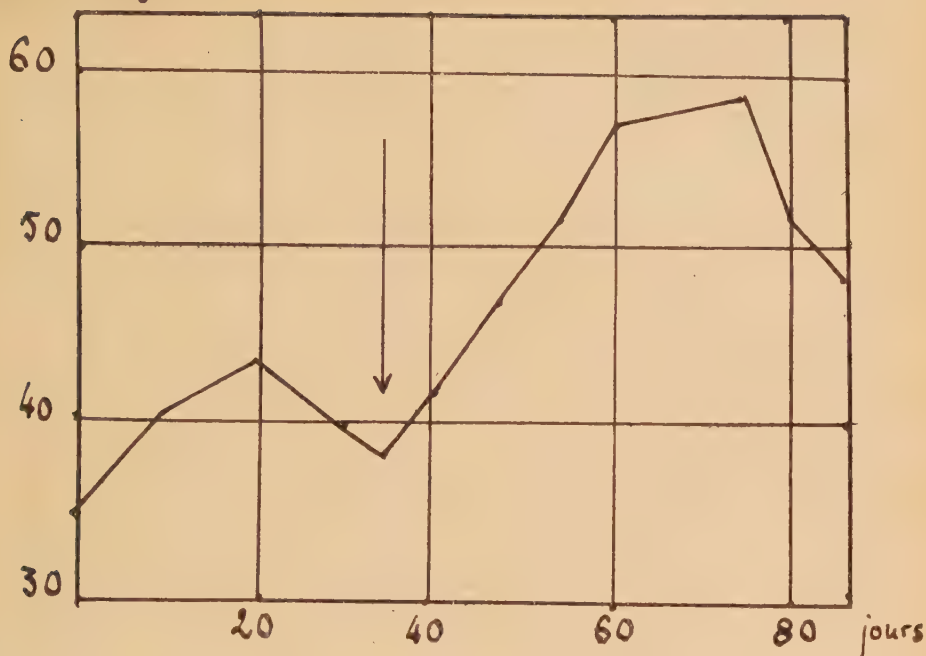
Graphique 17. — Régime : Galettes sucrées, Carotène, adjonction de 5 % de mélange salin (1), puis régime privé de vitamines B₁, B₂ (2).

7^o LEVURE DE BIÈRE ET ANÉMIE EXPÉRIMENTALE.

La substitution, au régime anémiant, d'une ration où seule la levure de bière fournit les albumines alimentaires (v. p. 92), permet, pendant des périodes de 5 à 6 mois — l'expérience ne fut pas poussée plus avant — (v. graph. 20) :

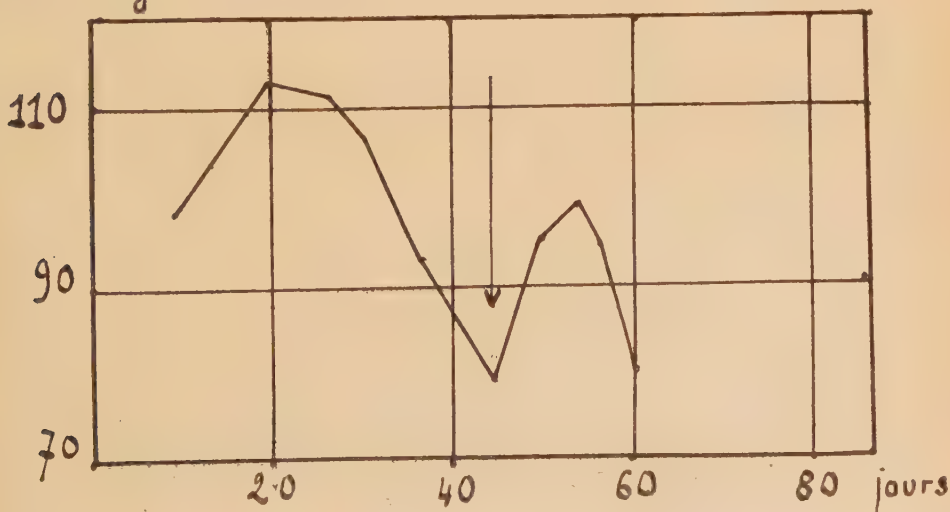
le maintien du poids,

Poids en gr.



Graphique 18. — Régime privé de vitamines B_1 , B_2 .
Puis, pendant 3 jours, administration de 2 gr. par jour de galettes sucrées.

Poids en gr.



Graphique 19. — Régime privé de vitamines B_1 , B_2 .
Puis, pendant 3 jours, administration de 2 gr. par jour de galettes sucrées.

le maintien du taux de l'hémoglobine,
le maintien du nombre des hématies (1).

8^o PROPORTION MINIMA DE FARINE DE LEVURE (A) ET D'EXTRAIT
VITAMINÉ (B) NÉCESSAIRE AU MAINTIEN DU POIDS, DU TAUX
D'HÉMOGLOBINE ET DU NOMBRE D'HÉMATIES PENDANT 6 MOIS.

La substitution partielle, à la gélatine de notre régime
anémiant de quantités variables de farine de levure (A)
et d'extrait vitaminé (B) nous a donné les résultats sui-
vants :

a) Farine de levure (A) 4,69 % } correspondant à 5 % de le-
Extrait vitaminé (B) 0,29 % } vure dans la ration (gr. 21).

Survies 40 jours	} moyenne 82 jours.
45 —	
60 —	
70 —	
90 —	
120 —	
150 —	

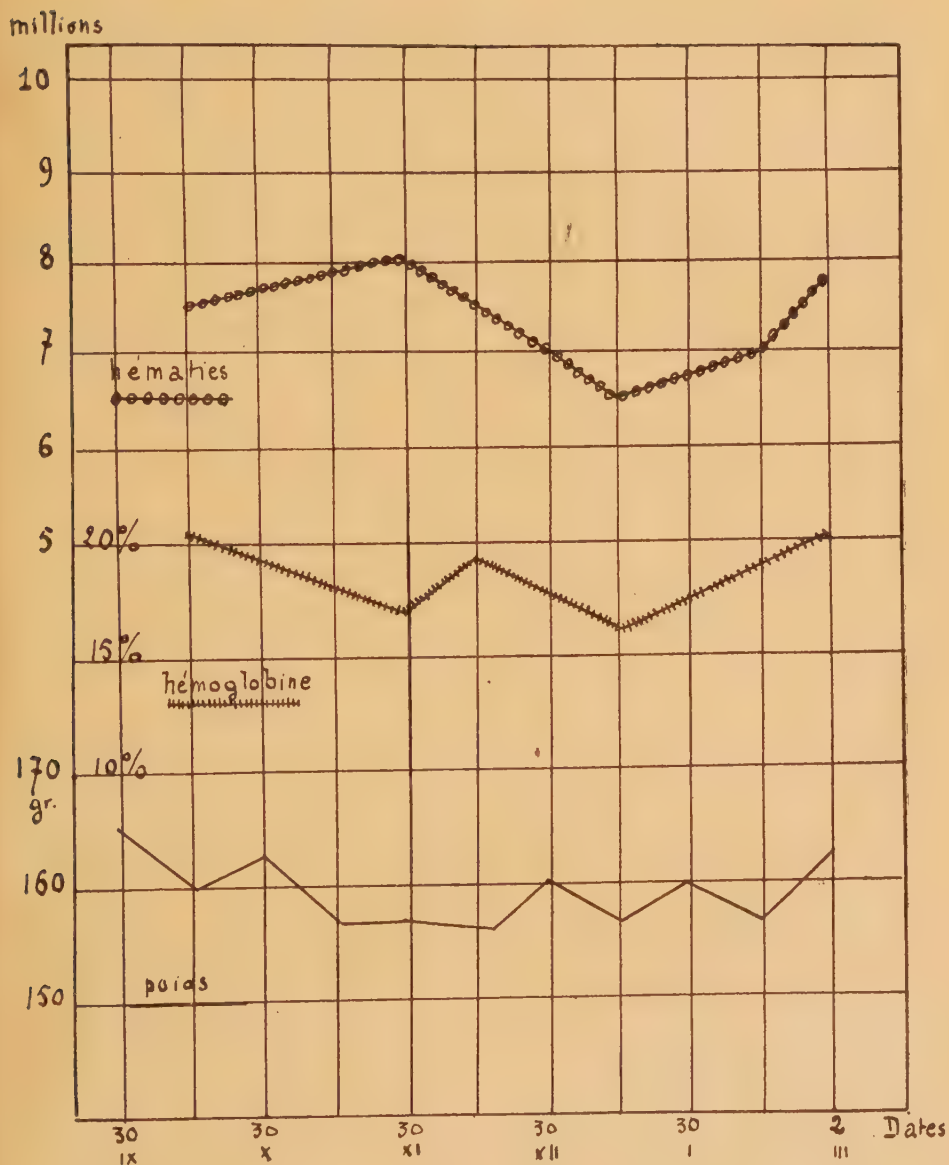
Ces doses sont donc nettement insuffisantes à com-
penser les déficiences de la gélatine en acides aminés.

b) Farine de levure (A) 11,25 } correspondant à 12 % de le-
Extrait vitaminé (B) 0,69 } vure de bière sèche dans la
ration (graph. 22).

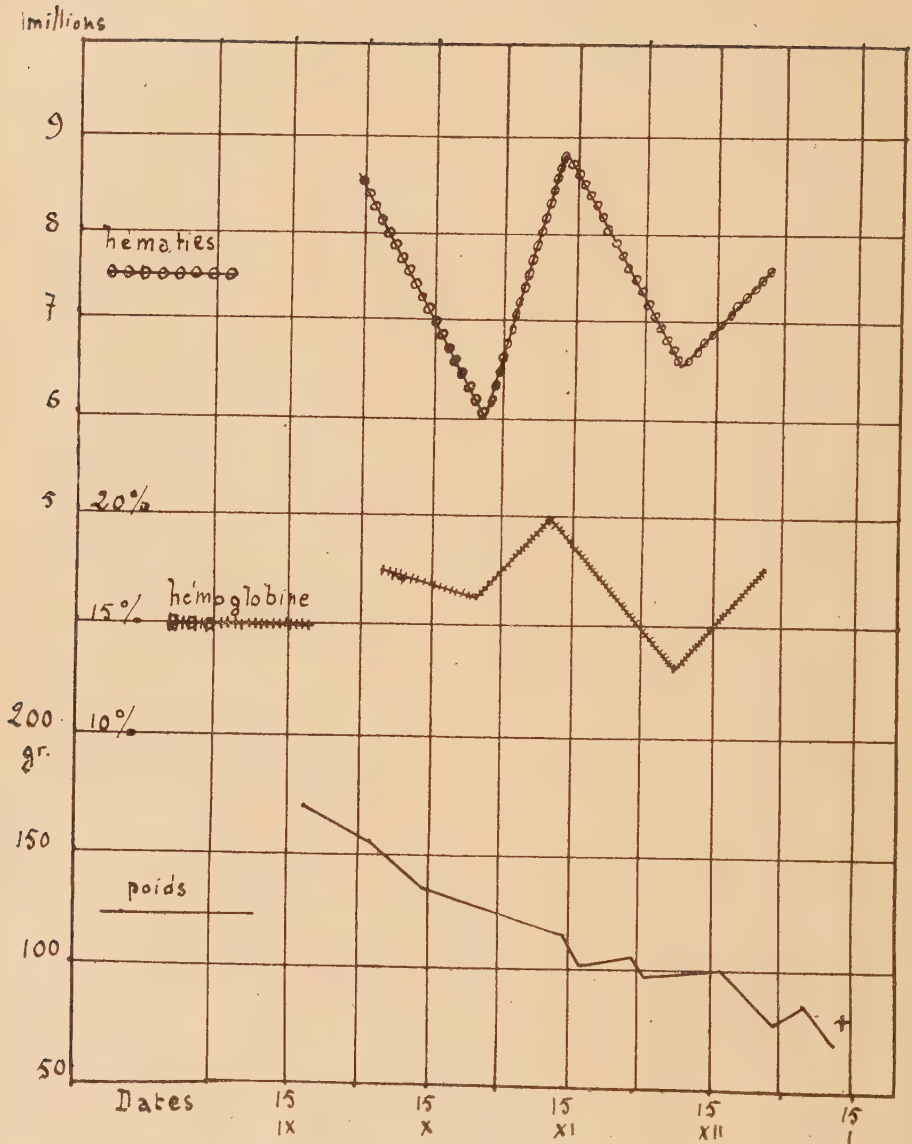
Maintien pendant 6 mois, l'expérience ayant alors
été suspendue :

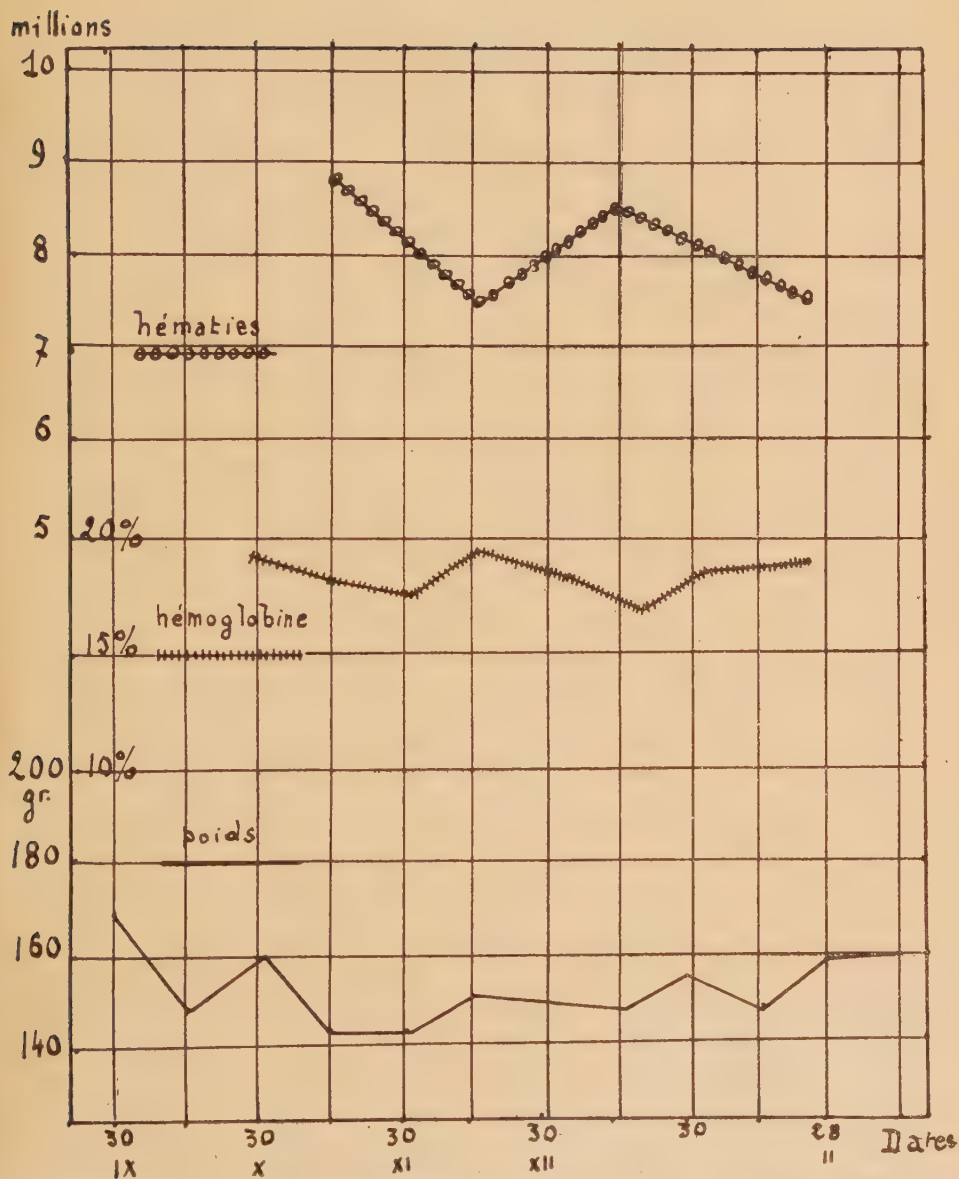
du poids des animaux,
du nombre de leurs hématies,
du taux de leur hémoglobine.

1. Les résultats discordants obtenus dans l'anémie expéri-
mentale par l'adjonction de cystine, puis d'un mélange de cys-
tine, histidine et tryptophane à la ration, ne nous permettent
pas de discriminer quel est celui des constituants de la levure
à qui l'on puisse attribuer cette action.



Graphique 20. — Anémie expérimentale et levure de bière.





Graphique 22. — Anémie expérimentale, farine de levure (A) et extrait vitaminé (B)
Régime comportant 11,25 % de farine de levure (A)
et 0,69 % d'extrait vitaminé (B)

II. — Résultats de l'expérimentation humaine.

Les résultats bruts de l'expérimentation ont comporté :

- a) Pour la femme B :
- | | |
|--------------------|--|
| Le bilan d'azote | } du 1 ^{er} au 29 ^e jour de l'expérimentation. |
| La courbe de poids | |
| L'état général | |
- b) Pour la femme A :
- | | |
|--------------------|---|
| Le bilan d'azote | } du 7 ^e au 21 ^e jour de l'expérimentation. |
| La courbe de poids | |
| L'état général | |

RÉSULTATS DE L'EXPÉRIMENTATION SUR LA FEMME B...

Nous donnons aux tableaux 17 et 18 les chiffres que nous ont fourni les dosages d'azote total des ingesta et des excréta de ce sujet, et les bilans correspondants.

TABLEAU 17.

BILANS D'AZOTE DE LA FEMME B.

Période préliminaire.

Essai	N total ingéré par jour gr.	N total urinaire par jour gr.	N total fécal par jour gr.	N total excrété par jour gr.	Bilan gr.
B ₁	11,78	2,82	1,55	4,37	+ 7,41
B ₂	6,77	2,04	0,71	4,93	+ 1,84
B ₃	11,75	7,12		4,94	+ 6,81
B ₄	11,87	3,95	0,48	4,43	+ 7,44
B ₅	8,32	11,23	2,76	13,99	— 5,67
B ₆	10,50	5,72	2,14	7,86	+ 2,64
B ₇	6,93	6,30	1,27	7,57	— 0,64
B ₈	9,57	7,09	0,53	7,62	+ 1,95
B ₉	16,04	6,97	1,62	8,59	+ 7,45
B ₁₀	9,81	6,57	1,28	7,85	+ 1,96
B ₁₁	12,62	7,32	1,34	8,66	+ 3,96
B ₁₂	9,89	6,79	2,33	9,12	+ 0,77
B ₁₃	9,97	7,76	1,12	8,88	+ 1,09
B ₁₄	11,59	7,66	0,83	8,49	+ 3,10
B ₁₅	12,84	8,33	1,49	9,82	+ 3,02
B ₁₆	10,82	7,40	2,28	9,68	+ 1,14
Total.....	171,07	105,07	21,73	126,80	+ 44,27
Moyenne..	10,69	6,56	1,36	7,92	+ 2,77

TABLEAU 18.

BILANS D'AZOTE DE LA FEMME B.

Période expérimentale A.

Essai	N total ingéré par jour gr.	N total urinaire par jour gr.	N total fécal par jour gr.	N total excrété par jour gr.	Bilan gr.
B ₁₇	10,86	6,93	2,45	9,38	+ 1,48
B ₁₈	10,62	7,59	1,75	9,34	+ 1,28
B ₁₉	9,87	8,32	1,71	10,03	— 0,16
B ₂₀	11,58	7,98	1,69	9,67	+ 1,91
B ₂₁	11,89	8,06	0,74	8,80	+ 3,09
Total.....	54,82	38,88	8,34	47,22	+ 7,60
Moyenne..	10,96	7,77	1,67	9,44	+ 1,52

Période expérimentale B.

Essai	N total ingéré par jour gr.	N total urinaire par jour gr.	N total fécal par jour gr.	N total excrété par jour gr.	Bilan gr.
B ₂₂	9,72	8,63	2,85	11,48	— 1,76
B ₂₃	10,14	8,43	1,85	10,28	— 0,14
B ₂₄	10,87	8,62	2,87	11,49	— 0,62
Total.....	30,73	25,68	7,57	33,25	— 2,52
Moyenne..	10,24	8,56	2,52	11,08	— 0,84

Période terminale.

Essai	N total ingéré par jour gr.	N total urinaire par jour gr.	N total fécal par jour gr.	N total excrété par jour gr.	Bilan gr.
B ₂₅	9,61	8,54	2,05	10,59	— 0,98
B ₂₆	13,41	6,88	1,99	8,87	+ 4,54
B ₂₇	11,38	8,15	3,89	12,04	— 0,66
Total.....	34,40	23,57	7,93	31,50	+ 2,90
Moyenne..	11,47	7,86	2,64	10,50	+ 0,97

Son poids pendant toute la durée de l'expérimentation est figuré au graphique 23. Quelques renseignements complémentaires sont portés au tableau 20.

Quant à l'état général, il eut d'abord à se ressentir d'une période de dépression qui s'étendit sur les deux premiers jours, état mental dû au premier séjour à la prison Saint Lazare et au fait d'avoir contracté la syphilis. Pendant ces quelques jours et malgré son extrême maigreur ce sujet mangeait peu et eut, dans la nuit du 2^e au 3^e jour, un vomissement qui ne put être recueilli. Dès le 3^e jour l'état mental s'améliorait et il n'y eut plus rien de particulier à cet égard. Même pendant la période expérimentale B où l'alimentation très riche en levure était obligatoirement assez monotone ni l'un ni l'autre de nos deux sujets ne manifesta de dégoût. Nous-même nous étions volontairement soumis à cette alimentation et nous ne pûmes constater aucun trouble.

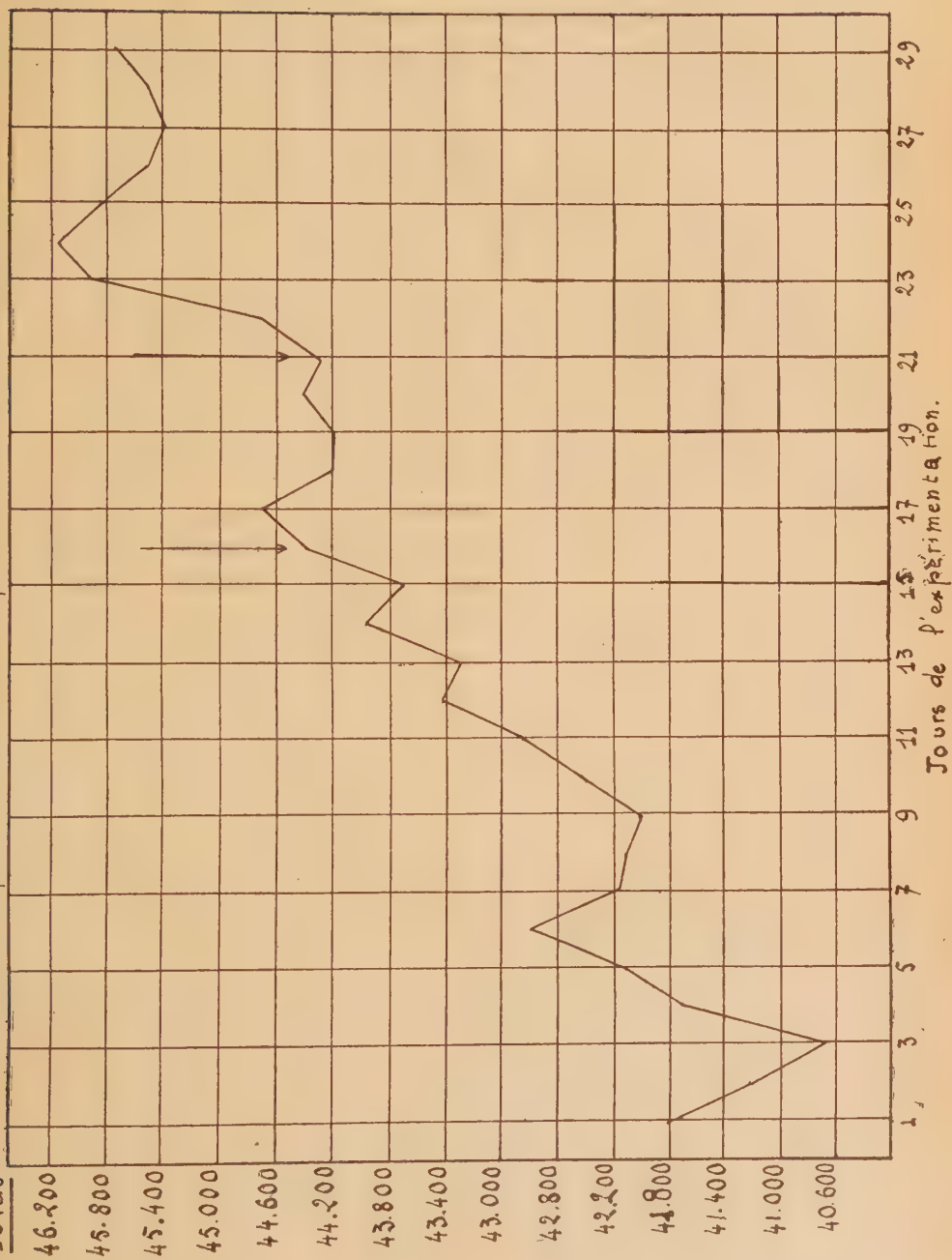
L'examen du bilan d'azote frappe par le fait que, fortement positif dans la période préliminaire (moyenne + 2,77), il devient voisin de l'équilibre (+ 1,52) dans la période expérimentale A, où la farine de levure fournit environ 13 % de l'azote de la ration (v. tableau 19) ;

TABLEAU 19.

Essai	Azote total des ingesta gr.	Azote total de la levure ingérée gr.	Proportion %
—	—	—	—
B ₁₇	10,86	1,58	14,5
B ₁₈	10,62	1,36	12,8
B ₁₉	9,87	1,33	13,5
B ₂₀	11,58	1,52	13,1
B ₂₁	11,89	1,31	11,0
B ₂₂	9,72	2,30	23,5
B ₂₃	10,14	2,66	26,2
B ₂₄	10,87	2,46	22,6

Graph. 23. — Courbe de poids femme B

Poids



pour présenter, dans la période expérimentale B où 25 % environ de l'azote alimentaire est apporté par la farine de levure, une légère tendance à la négativité ($- 0,84$). Il se relève enfin dans la période terminale ($+ 0,97$) mais sans s'éloigner de l'équilibre, alors que tous les constituants du régime sont fournis par les aliments usuels de l'homme.

Un tel résultat peut, semble-t-il *à priori*, faire douter de l'efficacité du régime. Cependant on ne peut considérer un bilan d'azote qu'en fonction de la courbe de poids établie pour la même période. Cette courbe (graph. 23) que souligne le tableau 20, met en valeur

TABEAU 20.

	Poids initial kgr.	Poids final kgr.	Variations totales kgr.	Variation journalière moyenne gr.
Période préliminaire.....	41,800	44,500	+ 2,700	+ 168
Période expérimentale A ..	44,500	44,300	— 0,200	— 40
Période expérimentale B ..	44,300	46,050	+ 1,750	+ 583
Période terminale	46,050	45,700	— 0,350	— 70

les faits suivants. Alors que dans la période préliminaire le sujet B... gagne 168 gr. par jour en moyenne, son poids, sensiblement stationnaire pendant la période expérimentale A, s'élève de 583 gr. par jour lorsqu'on augmente dans la ration les proportions de farine de levure (A) et d'extrait vitaminé (B) pour redevenir à nouveau pratiquement stationnaire dans la dernière période.

La confrontation de ces chiffres avec ceux des bilans d'azote permet de constater :

- 1° que pendant la période préliminaire, à la faveur d'une rétention d'azote de 2 gr. 77 par jour en moyenne, le poids du sujet B augmente chaque jour de 168 gr. environ ;

2^o que pendant la période expérimentale B, malgré une légère déperdition d'azote de 0 gr. 84 en moyenne, le gain de poids journalier moyen atteint le chiffre considérable de 583 gr., cela en dehors de toute grosseur.

Il est bien certain que seuls les hydrates de carbone ou les graisses peuvent être tenus pour responsables d'une telle augmentation de poids, puisque le sujet perd de l'azote à ce moment. Il nous a paru intéressant de nous assurer de la teneur moyenne des rations consommées pendant chaque période expérimentale en albumines, hydrates de carbone, graisses et sels. Nous nous sommes adressé, malgré leur imprécision, et faute de mieux aux tables d'Armand GAUTIER. Les résultats de ce calcul sont portés au tableau 21.

TABLEAU 21.

Périodes	Albumines		Graisses		Hydrocarbonés		Sels		Total gr.
	gr.	%	gr.	%	gr.	%	gr.	%	
Prélim.	73,09	17,90	57,47	14,06	262,19	64,17	15,83	3,87	408,58
Exp. A.	72,00	19,51	59,90	16,24	224,15	59,94	15,91	4,31	369,96
Exp. B.	74,28	17,91	62,39	15,04	260,38	62,76	17,71	4,29	414,84
Termin.	72,05	17,56	57,70	14,06	265,27	64,64	15,33	3,74	410,35

Ce tableau met en évidence une augmentation des trois éléments fondamentaux de la ration au cours de la 3^e période, portant principalement sur les hydrates de carbone qui passent de 59,94 à 62,76 % ; mais cette augmentation, (2 gr. 49 par jour pour les graisses, 39 gr. 23 pour les sucres) paraît insuffisante à expliquer une telle variation du poids.

D'autre part, au cours de la période terminale, les hydrates de carbone consommés s'élevèrent à 265 gr. 27

en moyenne par jour, soit 64,64 % de la ration, chiffre maximum atteint au cours de l'expérimentation. Cependant, malgré cet apport important de glucides, le poids du sujet, dans cette période, baissa de 70 gr. environ par jour.

Il faut donc admettre qu'au cours de la période expérimentale B, et en dehors de la légère élévation des hydrocarbonés consommés à ce moment, un autre facteur intervient pour modifier le métabolisme de ces deux femmes.

Ce facteur ne peut manifestement être cherché que dans les deux complexes isolés de la levure et que nous avons introduit dans la ration à cette époque, et il nous paraît logique de supposer que l'augmentation du poids de la femme B pendant cette période est due à une amélioration de l'utilisation des lipides et des glucides, à la faveur des importantes quantités de vitamines B que comportait alors le régime.

D'autre part les modifications survenues dans le bilan azoté du sujet B semblent pouvoir s'expliquer de la façon suivante :

On se souvient que, lors du début de l'expérimentation ce sujet était dans un état de maigreur voisin de la misère physiologique. Les rétentions d'azote dont témoignent les bilans de la période préliminaire montrent qu'il réalisa à ce moment des réserves de protéines, — déterminées par la nécessité de refaire du muscle, — qui se traduisirent par un gain pondéral moyen de 168 gr. par jour, si bien que parvenu au seuil de la période expérimentale proprement dite, il était sensiblement en équilibre azoté et pondéral.

En élevant à ce moment les proportions de levure de

la ration, nous avons vu que nous fournissions à ce sujet d'importantes quantités de vitamines B lui permettant une meilleure utilisation des graisses et des sucres alimentaires. Cette amélioration du métabolisme des corps ternaires, autorisant une moindre utilisation des albumines de la ration, il semble qu'une partie des réserves azotées excessives constituées au cours des périodes précédentes, ait, à ce moment, été éliminée.

Une autre hypothèse vraisemblable est qu'une autre partie de ces réserves protéiques ait été, pendant la période expérimentale, transformée en sucre ou en graisse, cette transformation s'accompagnant d'une libération d'azote éliminé par l'urine.

RÉSULTATS DE L'EXPÉRIMENTATION SUR LA FEMME A.

Nous donnons au tableau 22 et au graphique 24 les bilans d'azote et la courbe de poids de ce sujet.

TABLEAU 22.

BILANS D'AZOTE DE LA FEMME A

Période préliminaire.

Essai	N total ingéré par jour gr.	N total urinaire par jour gr.	N total fécal par jour gr.	N total excrété par jour gr.	Bilan
A ₇	8,04	5,94	0,90	6,84	+ 1,20
A ₈	9,96	5,65	1,09	6,74	+ 3,22
A ₉	16,87	7,03	1,11	8,14	+ 8,73
A ₁₀	8,26	5,17	0,77	5,94	+ 2,32
A ₁₁	12,62	6,46	1,62	7,27	+ 5,35
A ₁₂	10,05	6,72		7,53	+ 2,52
A ₁₃	10,40	8,31	1,23	9,54	+ 0,86
A ₁₄	11,17	6,99	0,81	7,40	+ 3,77
A ₁₅	11,31	10,23		10,63	+ 0,68
A ₁₆	10,22	6,46	0,71	7,17	+ 3,05
Total.....	108,90	68,96	8,24	77,20	+ 31,70
Moyenne..	10,89	6,90	0,82	7,72	+ 3,17

Période expérimentale A.

Essai	N total ingéré par jour gr.	N total urinaire par jour gr.	N total fécal par jour gr.	N total excrété par jour gr.	Bilan gr.
—	—	—	—	—	—
A ₁₇	10,94	7,35	0,90	8,25	+ 2,69
A ₁₈	10,40	9,46	1,78	11,24	— 0,84
A ₁₉	9,57	7,23	1,69	8,92	+ 0,65
A ₂₀	11,31	10,29	1,00	11,29	+ 0,02
A ₂₁	10,31	7,99	0,39	8,38	+ 1,93
Total	52,53	42,32	5,76	48,08	+ 4,45
Moyenne .	10,50	8,46	1,15	9,61	+ 0,89

Il nous paraît difficile de nous étendre longuement sur le cas de cette femme, en raison des troubles dentaires qui nous ont empêché de poursuivre l'expérimentation au moment où elle eût été le plus utile.

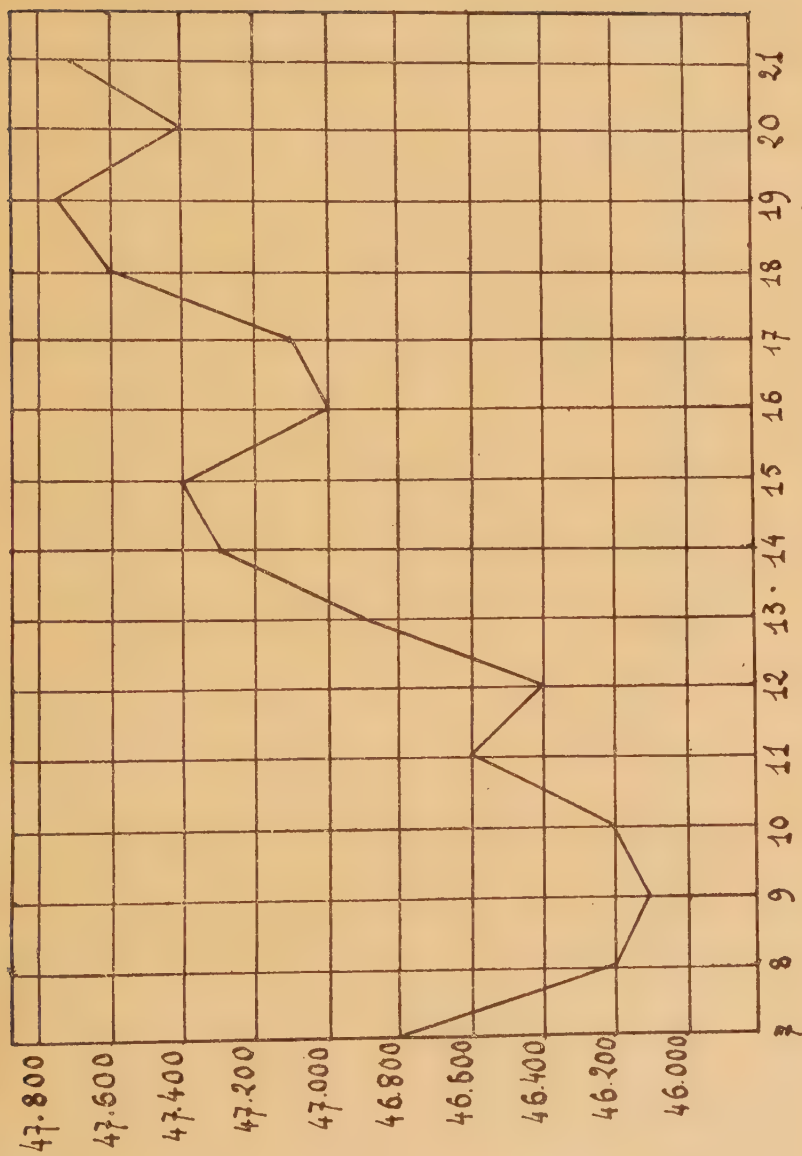
Jusqu'à ses accidents d'élimination bismuthique, ce sujet présenta un état général sans cesse amélioré. Il mangeait avec appétit et disait se trouver « plus léger » qu'à l'accoutumée.

L'interprétation des résultats, en raison du court laps de temps sur lequel a porté l'expérimentation, paraît à peu près impossible. Remarquons cependant que, comme le sujet B, la femme A fixe sensiblement moins d'azote (0 gr. 89 au lieu de 3 gr. 17) dans la période expérimentale que pendant la période préliminaire, bien que le gain pondéral réalisé atteigne 140 gr. au lieu de 22 précédemment.

Il nous semble qu'on puisse voir là une confirmation de la double hypothèse que nous avons formulée plus haut quant à l'action de la vitamine B sur le métabolisme ternaire de ces deux sujets et sur le sort des réserves azotées précédemment constituées.

Quoi qu'il en soit, il semble qu'il y ait là un sujet

Poids.



Jours de l'expérimentation.

Graphique 24. — Courbe de poids Femme A.

intéressant d'étude, mais qui demande un temps considérable et une minutie toute spéciale. Des raisons indépendantes de notre volonté (accidents bismuthiques de l'un de nos sujets, pour l'autre, sortie de la prison Saint-Lazare) nous ont contraint à suspendre l'expérimentation plus tôt que nous n'aurions souhaité, mais il nous paraîtrait intéressant de reprendre la question, en doublant les dosages d'azote d'une étude complète du métabolisme du carbone, ainsi que de déterminations des sources de l'azote urinaire lors de la période riche en levure.

Une constatation certaine se dégage de l'expérimentation humaine : — la farine de levure de bière (A) se comporte comme un aliment protéique riche permettant d'assurer l'équilibre azoté ; — le complexe vitaminé (B) a conservé toute son activité et peut être employé comme une source sûre de vitamines B.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

Nous nous étions proposés, dans le présent travail, de nous assurer de la valeur alimentaire de la farine de levure de bière. Des résultats encourageants avaient été obtenus avant nous par d'autres expérimentateurs, mais jamais encore une étude détaillée sur l'homme n'avait été menée à bien.

Nous sommes partis de cette idée qu'il était possible de préparer, à partir de la levure de bière, un aliment renfermant au point de vue énergétique, au point de vue amino-acides indispensables et au point de vue vitamines B, les éléments essentiels de la ration.

Un autre aspect du problème était de parvenir à débarrasser la levure des principes amers et nauséux qui en interdisaient jusqu'à maintenant l'emploi.

Un travail préliminaire, purement chimique, nous a montré que nous avons vraisemblablement atteint le but. La valeur énergétique de la farine de levure employée, 4870 calories par gramme de substance sèche s'apparente aux chiffres concernant les aliments les plus riches à cet égard. Les dosages, effectués dans la farine de levure, nous ont montré qu'elle n'avait rien perdu de sa teneur particulièrement élevée en amino-acides indispensables.

Nous avons alors passé à l'expérimentation sur l'animal, le rat blanc paraissant en l'occurrence le meilleur témoin.

Nous avons pu constater :

- 1° Que le complexe vitaminé isolé de la levure avait conservé toute son activité.
- 2° Que la farine de levure suffisait à couvrir les besoins d'azote des animaux en expérience et à leur assurer une croissance normale.
- 3° Que les galettes sucrées, qui nous ont ultérieurement servi pour l'expérimentation humaine peuvent constituer pour le rat une alimentation exclusive.
- 4° Que les rats soumis pendant 3 mois à cette alimentation exclusive constituent des réserves de vitamines B que l'administration de régimes carencés n'épuise qu'en 100 et même 128 jours, au lieu de 30 jours pour les régimes normaux.
- 5° Que les galettes sucrées, administrées à la dose de 1 à 2 grammes pendant 3 jours à des rats manifestant, sous l'influence d'un régime approprié des signes d'avitaminose B, suffisent à assurer une reprise du poids et de l'état général.
- 6° Que des rats chez qui on a provoqué l'anémie expérimentale par un régime ne comportant d'autre source d'albumine que la gélatine, s'améliorent rapidement et guérissent lorsque la levure de bière est substituée à la gélatine de la ration.
- 7° Enfin que la farine de levure de bière, au taux de 12 % dans la ration suffit à assurer pendant six mois le maintien du poids, du taux de l'hémoglobine et du nombre des hématies.

De tels résultats sur l'animal nous ont paru justifier l'intérêt d'une expérimentation humaine.

Nous avons donc soumis deux femmes après une période préliminaire d'alimentation normale, à des

régimes où 13 puis 25 % environ de l'azote de la ration était fourni par notre farine de levure. Ces femmes, qui consommaient avec plaisir les aliments à base de levure, étaient pesées nues chaque jour, et chaque jour l'azote était dosé par deux méthodes différentes dans la totalité des ingesta et des excréta.

L'interprétation des résultats a été ici un peu plus délicate que lors de l'expérimentation sur l'animal. Non pas que ces résultats n'aient été, au point de vue poids et maintien de santé des plus favorables, au contraire ; mais l'étude des bilans d'azote, qui ont été nettement positifs pendant la période préliminaire, puis seulement voisins de l'équilibre avec une légère tendance à la négativité pendant la période expérimentale proprement dite, aurait pu faire douter de l'efficacité du régime.

Cependant nous avons fait remarquer déjà que nous avons commencé l'expérimentation sur des sujets sous-alimentés à qui nous avons volontairement fourni une alimentation surabondante, qui avait provoqué une augmentation de poids notable. Si bien qu'au début de la période expérimentale proprement dite, nos sujets étaient à peu près en équilibre de poids et en équilibre d'azote.

En élevant alors la quantité de levure de la ration, nous avons obtenu chez l'un d'eux — car chez l'autre l'expérience dut être abandonnée à ce moment en raison d'accidents de stomatite bismuthique inhérents au traitement dont il était l'objet par ailleurs — une augmentation de poids considérable malgré un bilan d'azote très légèrement négatif.

Cette variation si importante — puisqu'elle se tra-

duisit par un gain journalier moyen de 583 grammes — s'expliquait vraisemblablement par une mise en réserve de graisses et d'hydrates de carbone, celle-ci liée à une meilleure utilisation des lipides et des glucides de la ration à la faveur des importantes quantités de vitamines B qu'apportait le régime.

Cette amélioration du métabolisme des corps ternaires permettant une moindre utilisation des protéines, il semble qu'une partie des réserves protéiques excessives constituées au cours des périodes précédentes, ait, à ce moment, été éliminée.

On peut penser aussi que les protéines mises en réserve en quantité aussi considérable ont été ensuite partiellement transformées en graisses et en hydrates de carbone, cette transformation s'accompagnant d'une libération d'azote éliminé par l'urine.

Nous avons actuellement à l'étude un travail orienté dans ce sens qui nous permettra, nous le pensons, de contrôler cette éventualité qui paraît dès maintenant des plus vraisemblables.

En résumé, tant chez les animaux que chez l'homme, l'emploi des deux complexes isolés de la levure de bière par les techniques dont nous avons rendu compte dans ce travail a permis d'assurer une alimentation normale et un état de santé florissant.

Vu : le Président de la thèse,

LÉON BINET.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ATWATER cité par LAMBLING. — Précis de Biochimie. Paris, 1921, p. 17.
2. MAGNUS-LÉVY cité par LAMBLING. — ibid., p. 608.
3. RÜBNER, cité par RANDOIN (Mme L.) et SIMONNET(H.).
Les Données et les Inconnues du problème alimentaire. Paris, 1927, p. 86, note 2.
4. PFLÜGER. — Archiv. Gesam. Physiol., 1891, L. 98.
5. VOIT (von). — Handb. d. Physiol., Leipzig, 1881.
6. FICK et WISLICENUS cités par RANDOIN (Mme L.) et SIMONNET (H.). — Les Données et les Inconnues du Problème alimentaire, Paris, 1927, p. 74, note 3.
7. ARTHUS. — Précis de Physiologie, Paris, 1927, p. 556.
8. LANDERGREEN. — Inaugural dissertation, 1902.
9. BIERRY et PORTIER. — C. R. Soc. Biol., 1918, LXXXI, 574.
10. BIERRY et DESGREZ. — C. R. Ac. Sc., 1920, CLXXI, 1393; 1921, CLXXII, 1070.
11. AUBEL (E.). — C. R. Soc. Biol., 1923, LXXXVIII, 667.
12. MAIGNON. — Thèse Lyon, 1919.
13. BIERRY. — C. R. Soc. Biol., 1919, LXXXII, 124.
14. AUBEL (E.). — Bull. Soc. Sc. Hyg. Al., 1924, XII, 4.
15. BIDDER et SCHMIDT. — Die Verdauungsgäfte und der Stoffwechsel, 1852, 387.
16. VOIT (C. von). — Zeitschr. Biol., 1857.
17. — Zeitschr. Biol., 1866, II, 189, 207.
18. — Zeitschr. Biol., 1868, IV., 297.
19. RÜBNER. — Archiv. f. Hygien., 1908, LXVI, 1.
20. — Archiv. f. Anat. u. physiol., 1911, XXXIX, 61, 67.

21. VOIT (C. von). — *Physiol. des stoffwechsels*, 1881, 519.
22. LITCHENFELT. — *Pflüger's Archiv.*, 1903, XCIX, 4.
23. LAPICQUE (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 17 mars 1894.
24. SIVEN. — *Skand. Archiv. Physiol.*, 1900, X, 91.
25. — *Skand. Archiv. Physiol.*, 1901, XI, 308.
26. CRITTENDEN. — *Physiological economy in nutrition*, with especial reference to the minimal protein requirement of the healthy man, 1904, New-York.
27. — *The Nutrition of man*, 1907, New-York.
28. HINDHEDE. — *Skand. Archiv. Physiol.*, 1912, XXVII, 97.
29. — *Skand. Archiv. Physiol.*, 1913, XXVIII, 165.
30. — *Skand. Archiv. Physiol.*, 1913, XXX, 97.
31. — *Skand. Archiv. Physiol.*, 1914, XXXI, 259.
32. GRAHAM LUSK. — *Zeitschr. Biol.*, 1890, XXVII, 459.
33. RÜBNER cité par SCHAEFFER (G.). — *Bull. Soc. Sc. Hyg. Alim.*, 1918, VI, 266.
34. VOIT (Von) et BISCHOFF. — *Hermann's Handbuch. d. Physiol.*, 1881 ; Leipzig, 396.
35. THOMAS (C.). — *Archiv. f. anat. u. Physiol.*, 1909, 219, 302.
36. — *Archiv. f. anat. u. Physiol.*, 1910, 248.
37. HART et COLLUM (Mc). — *J. of Biol. Chem.*, 1914, XIX, 373.
38. MITCHELL. — *J. of Biol. Chem.*, 1923-1924, LVIII, 873.
39. THOMAS (C.). — *Archiv. f. Anat. u. Physiol.*, 1909, 219, 302.
40. — *Archiv. f. Anat. u. Physiol.*, 1910, 248.
41. MARTIN et ROBINSON. — *Biochem. Journ.* 1922, XVI, 407.
42. MITCHELL. — *J. of Biol. Chem.*, 1923-1924, LVIII, 905.
43. OSBORNE et MENDEL. — *J. of Biol. Chem.*, 1915, XXII, 241.
44. — *J. of Biol. Chem.*, 1916, XXVI, 4.
45. — *J. of Biol. Chem.*, 1919, XXXVII, 223.
46. COLLUM (Mc) et DAVIS. — *J. of Biol. Chem.*, XX, 647.

47. FISCHER. — Untersuchungen über Amino Säuren, Polypeptide und Proteine, 1906. Berlin, Springer.
48. BLANCHETIÈRE (A.). — L'évolution de nos connaissances sur la structure chimique des matières protéiques (Bull. Soc. Chim. Biol., 1925, VII, 218).
49. PLIMMER. — The Chemical Constitution of the Proteins, 1917. Londres.
50. DAKIN. — J. of Biol. Chem., 1920, XLIV, 499.
51. THOMAS (P.). — Recherches biochimiques sur les Protéiques de la Levure, 1919, Laval.
52. KAUFFMANN. — Pflüger's Archiv., 1905, CIX, 440.
53. ABDERHALDEN. — Zeitschr. Phys. Chem., 1917, LXXVII, 22.
54. HOPKINS et WILLCOCK. — J. Phys., 1906, XXXV, 88.
55. OSBORNE et MENDEL. — J. Biol. Chem., 1914, XVII, 325.
56. — J. Biol. Chem., 1916, XXV, 1.
57. — J. Biol. Chem., 1916, XXVI, 493.
58. HENRIQUES. — Zeitschr. Physiol. Chem., 1909, LX, 105.
59. BUCKNER, NOLLAU et KASTLE. — Amer. J. Physiol., 1916, XXXIX, 162.
60. OSBORNE et MENDEL. — J. Biol. Chem., 1915, XX, 351.
61. JOHNS et FINKS. — J. Biol. Chem., 1920, XLI, 279.
62. SURE. — J. Biol. Chem., 1924, XLIX.
63. — Proceed., XVI, 1924.
64. — Amer. J. Physiol., 1925, LXXII, 260.
65. GEILING. — J. Biol. Chem., 1917, XXXI, 173.
66. DANIELS et RICH. — J. Biol. Chem., 1918, XXXVI, 27.
67. ACKROYD et HOPKINS. — Biochem. Journ., 1916, X, 550.
68. ABDERHALDEN. — Pflüger's Archiv., 1922, CXCV, 199.
69. ROSE et COX. — J. Biol. Chem., 1924, LXI, 747.
70. SURE. — Proceed., 1924, XV.

71. FONTÈS et THIVOLLE. — C. R. Soc. Biol., 1931, CVI, 217.
72. MITCHELL. — J. Biol. Chem., 1916, XXVI, 231.
73. OSBORNE et MENDEL. — J. Biol. Chem., 1915, XX, 378.
74. WILLEMIN-CLOG. — L'emploi des protéines végétales en diététique infantile. Thèse Paris, 1930.
75. COLLUM (Mc) et DAVIS. — J. Biol. Chem., 1916, XXVIII, 415.
76. COLLUM (Mc) et SIMMONDS. — J. Biol. Chem., 1917, XXXII, 347.
77. AUBEL (E.). — Bull. de l'Ass. Franç. p. l'avanc. des Sc., 1932, 577.
78. LAMBLING. — Précis de Biochimie, 1921, p. 626, note 1.
79. BUNGE. — C. de Chim. Biolog. et Path. Traduc. Jacquet. Paris, 1891, p. 108.
80. WEILL et MOURIQUAND. — Lyon Médical, n° 8, 22 fév. 1914.
81. RANDOIN (Mme L.) et PORTIER (P.). — C. R. Soc. Biol., 1919, LXXXI, 990.
82. ARNAUD. — C. R. Ac. Sc., 1885, C, 751.
83. — C. R. Ac. Sc., 1889, CIX, 911.
84. EULER (von). — Sv. Vet. Akad. Archiv. f. kemi., 1928, X, B., n° 3.
85. — Svensk. kem. Tidskr., 1928, XL, 242 et 256.
86. JAVILLIER et EMERIQUE (Mlle). — Bull. Soc. Chim. Biol., 1930, XII, 554, 709.
87. — C. R. Ac. Sc., 1930, CXC, 655.
88. — Bull. Soc. Chim. Biol., 1931, XIII, 791.
89. STOLK (Mlle Van), GUILBERT, PENAU et SIMONNET. — Bull. Soc. Chim. Biol., 1931, XIII, 616.
90. KAWAKAMI et KIM. — Proceed. Imp. Acad. Tokio, 1929, V, 213.
91. MOORE. — Biochem. J., 1929, XXIII, 803.
92. — Biochem. J., 1929, XXIII, 1267.
93. — Biochem. J., 1930, XXIV, 692.
94. — Lancet, 1929, 499.

95. DRUMMOND. — J. of the Soc. of Chem. Ind., 1930, XLIX, 291.
96. DESGREZ, BIERRY et RATHERY. — C. R. Ac. Sc., 22.10. 1923.
97. LABBÉ (M.), NEPVEUX (F.) et GRINGOIRE (J. D.). — C. R. Soc. Biol., 13.5.1933, CXIII, 152.
98. — C. R. Ac. Méd., 1933, CIX, 689.
99. KENNEDY et PALMER. — J. Biol. Chem., 1928, LXXVI, 591.
100. RANDOIN (Mme L.) et SIMONNET (H.). — Les vitamines, Colin, 1932, p. 176 et s.q.
101. LECOQ (R.). — C. R. Ac. Sciences, 1932, CXCV, 1267.
102. — C. R. Ac. Sc., 1932, CXCV, 827.
103. JANSEN et DONATH. — Bull. Soc. Med. Java, 1926.
104. WINDHAUS. — Zeitschr. f. Phys. Chem., déc. 1932.
105. SZENT-GYORGYI. — Biol. Chem., 1931, XC, 385.
106. RERINK (von) et WIJK (van). — Biochem. J., XXIII, 1294.
107. WINDHAUS. — Liebig's Annal., déc. 1931.
108. BOURDILLON. — Proceed. of Roy. Society, déc. 1931.
109. WEDEMEYER (C.). — Des Landwirthversuchstationen, 1899, p. 374.
110. RODELLA. — Etude sur les putréfactions intestinales. Wiener Klin. Woch., 1910, n° 23, IV.
111. BIRKEL. — Régimes et putréfactions (Archiv. Mal. Tub., dig., 1911, p. 589.
112. ERRERA. — Thèse agrégation des sciences. Bruxelles, 1882.
113. CLAUTRIAU (G.). — Etudes chimiques sur le glycogène chez les champignons et les levures (Ac. Roy. Belg., II, 1895.
114. LAURENT. — Ann. Instit. Pasteur, III, 1889.
115. GUILLIERMOND. — Les levures, O. Doin, Paris, 1912, p. 94.
116. HINSBERG et ROSS. — Nachtrag zu der Abhandlung über

- einige Bestandteile der Hefe (Zeitschr. f. Phys. Chem., XLII, 1904).
117. SCHLOSSBERGER. — Liebig's Ann. d. Chem. u. Pharm., 1844, LI, 193.
118. PAYEN. — Mémoires présentés par divers savants étrangers, IX, 1846, 32.
119. NÄGELI et LOEW. — J. f. Prakt. Chem., 1878, XVII, 403.
120. — Liebig's Ann., 1878, CXCIII, 322.
121. KOSSEL. — Ueber das Nuclein der Hefe. Zeitschr. f. Phys. Chem., III, 1879, 284.
122. — Zeitschr. f. Phys. Chem., 1880, IV, 290.
123. BÜCHNER. — Alkoolische gährung ohne Hefezellen. Ber. deut. chem. Gesell., 1897, XXX, 117.
124. SCHUTZEMBERGER. — Les fermentations. Paris, 1892.
125. WROBLEWSKI. — Ber. deut. Chem. Gesell., 1898, XXXI, 3218.
126. SCHROEDER (R.). — Zur Kenntniss der Protein substanzen der Hefe (Beitr. z. chem. phys. u. path., 1902, II, 389).
127. SELDMAYR. — Zeitschr. f. d. gesam. Brauwesen, 1903, XXVI, 381.
128. MEISENHEIMER. — Neue Versuche mit Hefepressafts, Zeitschr. f. physiol. chem., 1904, XXXVII.
129. MEISENHEIMER. — Z. physiol. Chem., 1919, CIV, 299,
130. — Z. physiol. Chem., 1921, CXIV, 205.
131. VÖLTZ. — Pflüger's Archiv., 1905, CVII, 388.
132. — Z. Spiritus Industr., 1910, XXXIII, 588.
133. — Chem. Abstr. 1911, V, 2515.
134. — Landw. Jahrb., 1912, XLII, 119.
135. — Chem. Abstr., 1912, VI, 2474.
136. — Chem. Abstr., 1913, VII, 1039.
137. VÖLTZ et BAUDREXEL. — Biochem. Zeitschr., 1911, XXX, 457.
138. — Biochem. Zeitschr., 1911, XXXI, 355.

139. DELBRÜCK. — La levure, un noble champignon, (1^{er} Congr. Internat. de la brasserie. Bruxelles, 1910).
140. THOMAS (K.). — Archiv. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abstr., 1909, 219).
141. RÜBNER (M.). — Münch. Med. Woch., 1916, LXIII, 629.
142. WINTZ (H.). — Münch. Med. Woch., 1916, LXIII, 455.
143. FUNK, LYLE et CASKEY (Mc). — J. of Biol. Chem., 1916, XXVII, 1.
144. — J. of Biol. Chem., 1916, XXVII, 173.
145. HAWK, SMITH et HOLDER. — Amer. J. of Physiol., 1919, XLVIII, 199.
146. MURLIN et MATTILL. — Amer. J. of Physiol., 1923, LXIV, 75.
147. OSBORNE, MENDEL, FERRY et WAKEMAN. — J. of Biol. Chem., 1919, XXXVIII, 223.
148. NELSON, HELLER et FULNER. — J. of Biol. Chem., 1923, LVII, 415.
149. KENNEDY et PALMER. — J. of Biol. Chem., 1922, LIV, 217.
150. EVANS et BISHOP. — Science, 1922, LVI, 650.
151. PIERCE (H. B.), POSSON (D.), VIGNEAUD (V. DU), MORRISON (C.), VIGNEAUD (Z. DU) et PIERCE (M. S.). — J. of Biol. Chem., nov. 1932, XCVIII, 509.
152. PENAU (H.) et GAUDUCHON (J.). — Comm. verb. Soc. Chim. Biol., 21.3.1933.
152. BINET (Léon), FABRE (R.) et BARGETON (D.). — C. R. Soc. Biol., 20.5.33, CXIII, 235.

